

SÉRIE A,

N° 1748

N° D'ORDRE 2614

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES-NATURELLES

PAR

Jean CHEYMOL

Docteur en Pharmacie

Docteur en Médecine

2^e THÈSE

ACTION DU VERBÉNALOSIDE

SUR

QUELQUES ORGANISMES

Soutenue le octobre 1937, devant la Commission d'Examen

22 OCT 1937

M. ROBERT-LÉVY

Président.

Mme RAMART-LUCAS

M. RAOUL COMBES

} *Examineurs.*

SAINT-AMAND (CHER)

IMPRIMERIE CLERC (S. A. R. L.)

1937

SÉRIE A,

N° 1748

N° D'ORDRE 2614

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES-NATURELLES

PAR

Jean CHEYMOL

Docteur en Pharmacie

Docteur en Médecine

2^e THÈSE

ACTION DU VERBÉNALOSIDE

SUR

QUELQUES ORGANISMES

Soutenue le octobre 1937, devant la Commission d'Examen

M. ROBERT-LÉVY

Président.

Mme RAMART-LUCAS

M. RAOUL COMBES

} *Examineurs.*

SAINT-AMAND (CHER)

IMPRIMERIE CLERC (S. A. R. L.)

1937

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire..... M. MOLLIARD.

Doyen..... C. MAUBAIN, *Professeur, Physique du Globe*.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	PÉCHARD.	MARCHIS.
	A. FERNBACH.	FREUNDLER.	VESSIOT.
	Emile PICARD.	AUGER.	PORTIER.
	LÉON BRILLOUIN.	BLAISE.	MOLLIARD.
	GUILLET.	DANGEARD.	LAPIQUE.
		LESPIEAU.	

PROFESSEURS

G. BERTRAND....	T	Chimie biologique.	F. PICARD.....	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
M. CAULLERY....	T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	Henri VILLAT....	T Mécanique des fluides et applications.
G. URBAIN.....	T	Chimie générale.	Ch JACOB.....	T Géologie.
Emile BOREL ...	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	P. PASCAL.....	T Chimie minérale.
Jean PERRIN....	T	Chimie physique.	M. FRÉCHET....	T Calcul différentiel et Calcul intégral.
H. ABRAHAM....	T	Physique.	E. ESCLANGON....	T Astronomie.
E. CARTAN.....	T	Géométrie supérieure.	M ^{re} RAMART-LUCAS	T Chimie organique.
A. COTTON.....	T	Recherches physiques.	H. BÉGHIN.....	T Mécanique physique et expérimentale.
J. DRACH.....	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	FOCH.....	Mécanique expérimentale des fluides.
Charles FABRY...	T	Enseignement de Physique.	PAUTHENIER.	Physique (P. C. B.).
Charles PÉREZ...	T	Zoologie.	De BROGLIE.....	T Théories physiques.
Léon BERTRAND..	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	CHRÉTIEN.....	Optique appliquée.
E. RABAUD.....	T	Biologie expérimentale.	P. JOB.....	Chimie générale.
M. GUICHARD....		Chimie minérale.	LABROUSTE.....	Physique du Globe.
Paul MONTEL....	T	Théorie des fonctions et théorie des transformations.	RENANT.....	Zoologie.
P. WINTREBERT..	T	Anatomie et histologie comparées.	VILLEY.....	Mécanique physique et expérimentale.
L. BLARINGHEM..	T	Botanique.	BOHN.....	Zoologie (P. C. B.).
O. DUBOSQ.....	T	Biologie maritime.	COMBES.....	T Physiologie végétale.
G. JULIA.....	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	GARNIER.....	T Mathématiques générales.
C. MAUGUIN.....	T	Minéralogie.	PÈRES.....	Mécanique théorique des fluides.
A. MICHEL-LÉVY.	T	Pétrographie.	HACKSPILL.....	Chimie (P. C. B.).
H. BÉNARD.....	T	Mécanique expérimentale des fluides.	LAUGIER.....	T Physiologie générale.
A. DENJOY.....	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	TOUSSAINT.....	Technique Aéronautique
L. LUTAUD.....	T	Géographie physique et géologie dynamique.	M. CURIE.....	Physique (P. C. B.).
Eugène BLOCH...	T	Physique théorique et physique céleste.	G. RIBAUD.....	T Hautes températures.
G. BRUHAT.....		Physique.	CHAZY.....	T Mécanique rationnelle.
E. DARMOIS.....		Enseignement de Physique.	GAULT.....	Chimie (P. C. B.).
A. DEBIERNE....	T	Physique Générale et Radioactivité.	CROZE.....	Recherches physiques.
A. DUFOUR.....	T	Physique (P. C. B.).	DUPONT.....	T Théories chimiques.
L. DUNOYER....		Optique appliquée.	LANGUINE.....	Géologie.
A. GUILLIERMOND	T	Botanique.	VALIRON.....	Mathématiques générales.
M. JAVILLIER....		Chimie biologique.	BARRABÉ.....	Géologie structurale et géologie appliquée.
L. JOLEAUD.....		Paléontologie.	MILLOT.....	Zoologie P. C. B.).
ROBERT-LÉVY ...	T	Physiologie comparée.	F. PERRIN.....	Théories physiques.
			VAYON.....	Chimie organique
			G. DARMOIS....	Calcul des probabilités et Physique - Mathématique.

Secrétaire..... A. PACAUD.

Secrétaire honoraire..... D. TOMBECK.



A MES AMIS :

RENÉ HAZARD

Professeur agrégé de pharmacologie
à la Faculté de Médecine

et

ALFRED QUINQUAUD

Sous-directeur du laboratoire de Biologie Générale
au Collège de France



INTRODUCTION

Le verbénaloside est un hétéroside extrait du *Verbena officinalis* L. et du *Cornus florida* L. Son étude chimique, sa répartition dans la plante, ses variations au cours de l'année dans la Verveine officinale, sa recherche dans différentes familles botaniques ont fait l'objet d'un précédent travail.

Dans ce mémoire, j'étudie l'action de ce corps sur quelques organismes.

L. BOURDIER [3], en 1906, a fait un essai de toxicité de cet hétéroside. En 1918, A. HOLSTE [8] a publié une étude plus complète, mais ses essais ont utilisé un verbénaloside impur, ce qui enlève de la valeur à ses déterminations.

Au cours de mon exposé, j'aurai l'occasion de détailler leurs expériences.

Voici le plan suivi dans ce travail :

1. — Action sur les moisissures.

2. — Essais de toxicité : sur la Grenouille,

: sur le Cobaye,

: sur le Lapin,

: sur la Souris blanche.

3. — Etude pharmacodynamique.

a) Sur le Chien : action sur la respiration,

le cœur,

le rein,

la pression artérielle,

l'intestin,
la sécrétion salivaire.
action renforçatrice sur l'acétylcholine ;
action sur la glycémie et l'urémie ;
élimination en nature par le rein ;
extraction du verbénaloside de l'urine.

b) *Sur le Lapin* : action sur la température normale,
action sur l'hyperthermie provoquée.

4. — Essais sur les organes isolés :

- a) intestin du *Lapin*,
- b) utérus du *Cobaye*,
- c) œil de *Grenouille* énucléé.

5. — Essais sur l'hémolyse et sur la coagulation du sang.

6. — Conclusions.

**

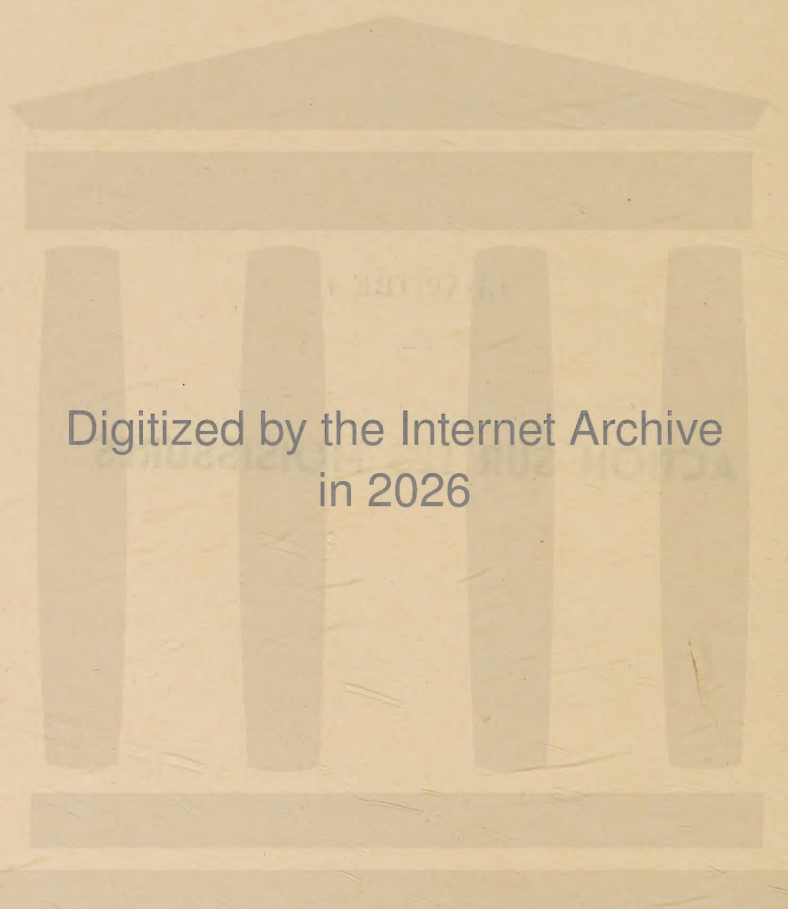
La réalisation de cette thèse m'a été facilitée grâce à l'hospitalité et à l'aide que m'a données le professeur agrégé René HAZARD dans son laboratoire. Je le remercie cordialement de son amitié sûre et agissante.

A la fin de ce modeste travail, qu'il me soit permis d'évoquer le souvenir du laboratoire du professeur Eugène GLEY au Collège de France. Là, pendant huit ans, près du Maître entouré de mes amis Alfred QUINQUAUD, René HAZARD, Pierre GLEY, j'ai appris à aimer l'expérimentation physiologique. Unis dans un respect affectueux pour le Maître et dans une solide amitié réciproque nous passions des heures courtes et fructueuses. Arrivé au milieu du chemin de la vie, c'est avec une douce émotion nuancée de mélancolie que je considère cette étape de la route parcourue.

CHAPITRE I

—

ACTION SUR LES MOISSURES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ACTION SUR LES MOISSURES

Si on abandonne une solution aqueuse saturée de verbénalosite dans un flacon non stérile, au laboratoire, elle ne tarde pas à être envahie par des moisissures.

J'ai recherché au cours du développement de cultures de *Sterigmatocystis nigra* V. TGH. (*) comment se faisait le dédoublement du verbénalosite, dans quelle proportion étaient utilisés par cet organisme les produits d'hydrolyse (glucose et verbénalol).

Ces recherches ont été conduites d'une façon générale selon la technique suivie par H. HÉRISSEY et C. LEBAS dans leurs expériences sur l'utilisation de l'aucuboside par le *Sterigmatocystis nigra* V. TGH. [7].

A. — Essais de développement du *Sterigmatocystis nigra* V. Tgh. sur des solutions nutritives acides en présence de verbénalosite.

Il a été fait deux sortes d'expériences ; dans les premières le saccharose du liquide de RAULIN a été remplacé par un même poids de verbénalosite (7 gr. pour 150 cm³.) ; dans les secondes on a mis un poids de verbénalosite (15 gr. 92 pour 150 cm³.) fournissant autant de glucose que le saccharose donne par hydrolyse de sucre interverti.

Les cultures étaient faites à 33°, en milieu stérilisé, dans

(*) — Les règles de la nomenclature devraient assigner à ce champignon la dénomination « *Sterigmatocystis Opizi* (CORDA) VAN TIEGHEM ».

des fioles coniques renfermant 50 cm³. de liquide nutritif, on opérait comparativement en cultivant simultanément la moisissure sur du liquide de RAULIN saccharosé, une troisième fiole, contenant liquide nutritif et verbénaloside, mais non ensemencée, servait de témoin.

Afin d'éviter l'hydrolyse de l'hétéroside par les acides organiques du liquide de RAULIN au cours de la stérilisation, j'ai stérilisé séparément d'une part la fiole conique renfermant 33 cm³,3 d'une solution contenant tous les principes nutritifs sauf le verbénaloside, et d'autre part, dans un tube scellé 16 cm³,6 d'une solution aqueuse renfermant 7 g., p. 50 cm³. de verbénaloside ; cette dernière solution était mélangée aseptiquement à la première, de manière à constituer le liquide nutritif total sans saccharose après refroidissement des liqueurs et seulement au moment de l'ensemencement.

J'ai opéré de la même manière avec les solutions à 15 gr.,92 de verbénaloside pour 150 cm³. de liquide nutritif.

L'ensemencement se faisait pour chaque essai avec 1 cm³. d'une même suspension de conidies obtenue en agitant avec de l'eau stérilisée une culture de *Sterigmatocystis* dont la surface inférieure avait été préalablement bien lavée à l'eau stérile.

1^{re} EXPÉRIENCE. — *Saccharose remplacé dans le liquide nutritif par un poids égal de verbénaloside.*

1	2	3
Liq. nutritif sans saccharose 33 cm ³ ,3	 33 cm ³ ,3	Liq. de RAULIN. 50 cm ³
Sol. de verbénaloside à 7 g. p. 50 cm ³ 16 cm ³ ,6	 16 cm ³ ,6	 0
<i>St. nigra</i> 0	 +	 +

L'expérience a duré quinze jours.

Au bout de ce temps, le liquide de la fiole témoin n° 1, non ensemencé, était devenu rouge, la rotation de $-16^{\circ} 49'$ était passée à $-13^{\circ} 20'$, le pouvoir réducteur, pris après neutralisation par du carbonate de calcium, exprimé en glucose (1 cm³. réduit comme 41 mg., 9 de glucose) n'avait pas changé. La solution diluée au dixième, additionnée de perchlorure de fer, se colore faiblement en lie de vin. Il y a donc eu un commencement d'hydrolyse du verbénaloside par l'acidité organique du liquide nutritif à l'étuve à 33° .

La culture n° 3 sur le liquide de RAULIN avait donné un mycelium blanc, épais, feutré, recouvert de conidies noires ; après siphonnage du liquide nutritif, lavage à deux reprises avec 50 cm³. d'eau distillée, essorage sur du papier filtre, il pesait :

poids frais : 2 gr., 74,

poids sec : 0 gr., 62 (étuve à 33° jusqu'à poids constant).

La solution nutritive additionnée de perchlorure de fer ne se colore pas.

La culture n° 2 sur verbénaloside, après un départ moins rapide que le n° 3, a donné un mycelium continu, bien fructifié, mais moins épais que sur liquide saccharosé. Ce mycelium, après siphonnage du liquide nutritif, lavages comme ci-dessus et essorage pesait :

poids frais : 1 gr., 10,

poids sec : 0 gr., 21.

Le mycelium avait une partie inférieure grise qui à l'air est devenue rapidement noire.

Le liquide nutritif du n° 2 était coloré, mais beaucoup moins que celui du flacon témoin n° 1, probablement parce que le mycelium a diminué le contact de l'oxygène de l'air avec la solution. La solution diluée, additionnée de perchlorure de fer, se colore fortement en lie de vin, ainsi que les premiers liquides de lavage du mycelium. La rotation de $-16^{\circ} 49'$, est passée à $+10'$. Après neutralisation par du carbonate de calcium, le pouvoir réducteur est devenu :

au départ, 1 cm³. réduit comme 41 mg., 90 de glucose,

15 jours après 1 cm³. réduit comme 24 mg., 56 de glucose.

La solution épuisée par l'éther à chaud ne contient plus que des traces indosables de glucose. L'éther évaporé abandonne un extrait qui cristallise sur amorce de verbénalol. Les cristaux obtenus dissous dans l'eau, additionnés de perchlorure de fer au dixième, se colorent en lie de vin.

Le verbénaloside a donc été dédoublé complètement par le *Sterigmatocystis nigra* en glucose et verbénalol. Le glucose a été entièrement consommé, le verbénalol reste en solution ou est fixé par le mycelium. Le poids de ce dernier est le tiers de celui développé sur liquide de RAULIN complet (0 gr., 21 et 0 gr., 62).

2^e EXPÉRIENCE. — *Saccharose remplacé par du verbénaloside donnant, par hydrolyse, autant de glucose que le saccharose donne de sucre interverti.*

Dans la 1^{re} expérience, le verbénalol ne semble pas toxique pour la moisissure, mais n'est pas consommé. Il m'a paru intéressant d'augmenter la quantité de verbénaloside dans le liquide nutritif. A la dose de 15 gr., 92 pour 150 cm³., cet hétéroside fournit, par hydrolyse, autant de glucose que les 7 g. de saccharose pour 150 cm³. de liquide de RAULIN donnent de sucre interverti. Si le verbénalol n'a pas d'action antiseptique sur le *Sterigmatocystis*, la teneur en glucides utilisables étant la même, le poids du mycelium avec verbénaloside ou saccharose doit être semblable.

1	2
Liquide nutritif sans saccharose. 33 cm ³ ,3	Liq. de RAULIN. 50 cm ³
Sol. verbénaloside à 15 g., 92 p. 50 cm ³ 16 cm ³ ,6	0
<i>St. nigra</i> +	+

L'expérience a duré 9 jours.

Le mycelium témoin sur liquide de RAULIN pesait alors :
poids frais : 3 gr., 43, poids sec : 0 g., 67,

Le mycelium développé sur verbénaloside n'a pas couvert complètement la surface du liquide, les conidies ont apparu plus tôt que sur le témoin, paraissent plus serrées et portées sur des supports plus hauts. Il pèse

poids frais : 0 g., 96, poids sec : 0 g., 23,

soit le même poids que dans l'expérience n° 1, toujours le tiers de celui du mycelium témoin. Malgré la quantité beaucoup plus considérable d'hétéroside le poids de la moisissure reste le même.

Le verbénalol a donc une action frénatrice sur la culture.

B. — Essai de développement du *Sterigmatocystis nigra* sur une solution nutritive non acide en présence de verbénaloside.

J'ai utilisé un liquide nutritif non acide dont la formule a été donnée par L. LUTZ et R. GUÉGUEN [12].

Le schéma de l'expérience est le même que celui de l'essai n° 1.

1	2	3
Liq. nutritif sans saccharose 33 cm3,3	 33 cm3,3	Liqu. de LUTZ et GUÉGUEN 50 cm3
Sol. verbénaloside 7 g. p. 50 cm3 .. 16 cm3,6	 16 cm3,6	 0
<i>St. nigra</i> 0	 +	 +

L'expérience a duré 15 jours.

La fiole témoin n° 1 ne présentait pas de traces d'hydrolyse, rotation et pouvoir réducteur n'avaient pas changé au cours de l'essai.

La culture témoin n° 3 a donné un mycelium épais, gaufré, très fructifié, pesant au 5^e jour :

poids frais : 6 g., 25, poids sec : 1 g., 22.

Le mycelium de la fiole n° 2 s'est développé très lentement ; au 5^e jour, alors que le mycelium du n° 3 présente les poids indiqués ci-dessus, il couvre à peine la surface du liquide ; puis il pousse, au 12^e jour, il est gaufré et commence à se couvrir de conidies.

Au 15^e jour, il pèse :

poids frais : 1 g., poids sec : 0 g., 23.

Le liquide nutritif est devenu noirâtre, dilué au dixième il se colore par le perchlorure de fer. La rotation est passée de — 16° 39' à + 33'.

Le pouvoir réducteur exprimé en glucose va de :

1 cm³. = 41 mg., 8 de glucose à 1 cm³. = 18 mg., 6 de glucose. Après traitement du liquide par l'éther à chaud, il ne contient plus que des traces indosables de glucose.

Cette 3^e expérience est superposable aux deux premières, mais l'hydrolyse du verbénaloside n'étant plus favorisée par l'acidité du milieu, elle ne peut se faire que lorsque le tissu vivant est assez abondant pour fournir de l'émulsine, d'où le développement plus lent de la moisissure.

Il est curieux de noter que les poids des myceliums obtenus sur solutions de verbénaloside dans les trois expériences sont très voisins.

	<i>Poids frais</i>	<i>Poids sec</i>
1 ^{re} expérience	1 g., 10	0 g., 21
2 ^e expérience	0 g., 96	0 g., 23
3 ^e expérience	1 g.,	0 g., 23

Il faut rapprocher de ces expériences les essais d'hydrolyse du verbénaloside obtenus à l'aide de solution d'émulsine ou de poudre fermentaire de *Sterigmatocystis nigra*, V. TGH [4 bis].

CONCLUSIONS. — Le *Sterigmatocystis nigra* V. TGH, peut se développer sur des solutions de verbénaloside, il le dédouble en glucose et verbénalol. Il utilise le glucose, le verbénalol restant en solution ou se fixant sur le mycelium ; à partir d'une certaine dose, le verbénalol bien que peu toxique, freine la culture.

En milieu neutre, le dédoublement, et par suite la culture, s'effectue plus lentement qu'en milieu acide, mais l'hydrolyse est complète tout comme en milieu acide (*).

(*) — Ces faits sont à rapprocher des résultats obtenus par K. PURIEWITSCH [17-18] par A. BRUNSTEIN [4] et par H. HÉRISSEY et C. LEBAS [7].

CHAPITRE II

ESSAIS DE TOXICITÉ

ESSAIS DE TOXICITÉ

A. HOLSTE a recherché la toxicité du verbénaloside sur la *Grenouille*, L. BOURDIER a employé le *Cobaye* ; pour l'étude de cette action, j'ai expérimenté sur le *Lapin* et la *Souris blanche*.

Essai sur la Grenouille.

Cet essai a été fait par le pharmacologiste allemand Arnold HOLSTE [8] en 1918.

L'essai a été réalisé sur 20 grenouilles mâles, de prise récente, conservées 24 heures à la température de la chambre, injection de la solution aqueuse dans le canal lymphatique lombaire.

On peut résumer les résultats obtenus de la façon suivante : de 0 g., 09 à 0 g., 12 au kg, forte sécrétion de muco-sité accompagnée d'excitation motrice.

Avec 0 g., 125 au kg. on observe un ralentissement des réactions, de l'engourdissement durant jusqu'au 3^e jour après l'injection. Le degré d'empoisonnement reste le même en élevant la dose jusqu'à 1 g. au kg avec augmentation graduelle des phénomènes. Après quatre jours les animaux se rétablissent.

Avec 1 g., 25 au kg. apparaissent des contractions cloniques, puis du tétanos. Ces symptômes durent cinq jours et les animaux meurent. Mêmes phénomènes jusqu'à 2 g., 50.

La dose la plus forte de 3 g., 75 par kg. provoque la paralysie complète, faibles mouvements spontanés réapparaissant le quatrième jour, mort au cinquième.

L'effet du verbénaloside sur la Grenouille se traduit donc d'abord par une plus forte sécrétion des glandes de la peau, une excitation motrice disparaissant par élévation de la dose et faisant place à un ralentissement des réactions avec engourdissement. A doses plus élevées apparaissent des contractions cloniques et tétaniques. Des doses plus fortes provoquent une paralysie complète.

Essai sur le Cobaye.

L. BOURDIER [3] injecte sous la peau du ventre d'un cobaye femelle de 800 g. une solution aqueuse de verbénaloside :

1 ^{er} jour	: 0 g., 10
3 jours après	: 0 g., 20
6 jours après	: 0 g., 40

aucun trouble manifeste.

Essai sur le Lapin.

Au cours des expériences concernant l'action du verbénaloside sur la température normale du Lapin (*) des injections sous-cutanées de 0 g., 50 au kg. n'ont entraîné aucune manifestation sur l'état de santé de l'animal.

Essai sur la Souris blanche.

J'ai employé quarante souris blanches d'un poids de treize à vingt-deux grammes provenant d'un élevage sélectionné par un grand laboratoire parisien.

Les solutions aqueuses de verbénaloside employées ont été successivement à 1 p. 50, 1 p. 25 et 1 p. 10. Ces solutions étaient rendues isotoniques au sérum sanguin par addition de chlorure de sodium sauf pour la solution au dixième qui est pratiquement isotonique.

(*) V. p. : 54.

Dans une des trois veines de la queue on injecte lentement la solution ; cette opération étant facilitée par la vasodilatation de ces vaisseaux obtenue soit par friction légère

Souris		Verbénaloside injecté en g.	Durée de l'injection	Résultat V = vivante M = morte	Poids du verbénaloside en g. rapporté au kg. animal
N°	Poids en g.				
Solution au 1/50° (1cm³ = 0 g., 02 verbénaloside)					
1	17	0,02	1'30"	V	4,17
2	15	0,02	1'30"	V	1,33
3	15	0,03	2'	V	2
4	15	0,04	2'	V	2,66
5	15	0,04	1'30"	V	2,66
Solution au 1/25° (1 cm³ = 0 g., 04 verbénaloside)					
6	17	0,08	1'30"	V	4,9
7	16	0,08	1'50"	V	5
8	20	0,10	1'30"	V	5
9	15	0,08	1'30"	V	5,33
10	14	0,08	1'30"	V	5,71
11	18	0,12	1'30"	V	6 66
Solution au 1/10° (1 cm³ = 0 g., 10 verbénaloside)					
12	17	0,10	1'30"	V	5,88
13	17	0,10	1'30"	V	5,88
14	19	0,12	2'	V	6,31
15	14	0,10	2'	V	7,14
16	16	0,12	2'	M	7,50
17	20	0,15	2'	V	7,50
18	20	0,15	2'	M	7,50
19	20	0,15	2'	V	7,50
20	13	0,10	2'	V	7,69
21	13	0,10	1'30"	V	7,69
22	16	0,13	2'	M	8,12
23	16	0,13	2'	V	8,12
24	18	0,15	3'	M	8,30
25	17	0,15	3'	V	8,80
26	18	0,16	2'	M	8,88
27	15	0,14	2'	V	9,30
28	17	0,16	2'	M	9,47
29	22	0,22	3'	V	10
30	20	0,20	3'	M	10
31	20	0,20	2'	M	10
32	18	0,20	2'	M	11,11
33	16	0,18	2'	M	11,25
34	17	0,20	2'	M	11,76
35	17	0,20	2'30"	M	11,76
36	17	0,20	2'30"	M	11,76
37	16	0,20	2'	M	12,50
38	16	0,20	2'30"	V	12,50
39	15	0,20	2'30"	M	13,33
40	15	0,20	2'30"	M	13 33

avec un coton imbibé de xylol ou en maintenant la queue de l'animal dans un bain d'eau à 55° pendant une à deux minutes. (*).

Après l'injection les souris survivantes sont observées durant 48 heures, maintenues en cage dans du coton, abondamment pourvues de graines et d'eau.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau de la page 21.

De 1 g., 17 jusqu'à 7 g., 14 au kg. toutes les souris survivent, de 7 g., 50 à 10 g. huit survivent, huit succombent soit 50 p. 100 de mortes, au-dessus de 10 g. au kg. toutes succombent à l'exception d'une (probablement faute de technique : perte de liquide au cours de l'injection).

La souris n° 38 exceptée, ces essais peuvent se résumer dans le graphique suivant :

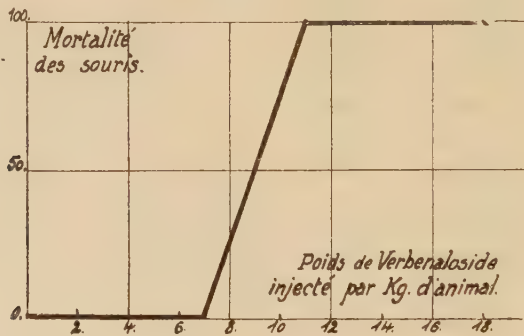


FIG. 1. — Essai de la toxicité du verbénalósido sur la Souris blanche.

(*) On peut injecter sans accident 2 cm³ d'eau salée physiologique dans la queue d'une souris de quinze grammes.

CHAPITRE III

**A. --- ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
SUR LE CHIEN**

**B. --- ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
SUR LE LAPIN**

A. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR LE CHIEN

Les animaux sont chloralosés à 0 g., 10 par kg., anesthésique dissous à chaud dans la solution de chlorure de sodium à 9 g. p. 1.000 et injecté dans la veine saphène.

Action sur la respiration.

Les modifications de la respiration sont recherchées par le moyen d'un pneumographe fixé sur le thorax du chien, elles s'inscrivent par l'intermédiaire d'un tambour de MAREY et d'un style sur un cylindre recouvert d'un papier enfumé.

Je donne (fig. 2) le tracé de la respiration d'un chien à vagues intacts avant puis après injection intraveineuse de (1^{re} ligne) : 0 g., 05 de verbénaloside par kg., (2^e ligne) : 0 g., 05 et enfin (3^e ligne) : 0 g., 10 par kg.

La respiration se ralentit. Avant la 1^{re} injection le rythme est de 24 respirations à la minute, après la 1^{re} injection elle est de 21, après la 2^e de 18 et après la 3^e de 15 à la minute ; soit une diminution de 9 respirations à la minute ou de 37 p. 100.

La respiration augmente d'amplitude. Avant la 1^{re} injection l'amplitude est en moyenne de 7 mm., 5, après la 1^{re} injection elle est de 10 mm., après la 2^e de 10 mm., 3, après la 3^e de 11 mm.

Action sur le cœur *in situ* (méthode de suspension).

Le chien est trachéotomisé et soumis à la respiration artificielle. Sur la ligne médiane du thorax on incise la peau, l'aponévrose en évitant les fibres musculaires, l'incision allant de deux cm. au-dessous de la fourchette sternale jusqu'à l'appendice xyphoïde.

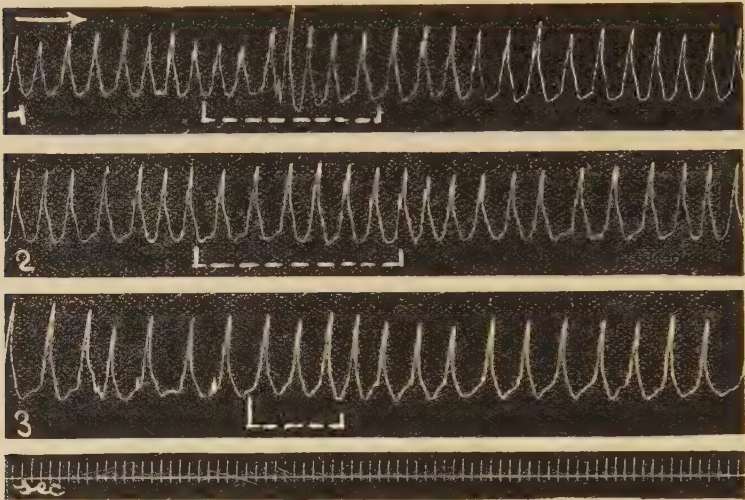


FIG. 2. — *Action du verbénaloside sur la respiration du Chien.*

Inscription de la respiration à l'aide du pneumographe de MAREY.

Durée de l'injection intraveineuse indiquée par le pointillé.

En 1 : respiration normale, puis injection de 0 g., 05 p. kg.

En 2 : injection de 0 g., 05 p. kg.

En 3 : injection de 0 g., 10 p. kg.

La solution est à 1 g., p. 20 dans de l'eau salée à 9 g., p. 1000 de chlorure de sodium.

(2-4-36). — Chien ♀, 8 kg., 5, vagues intacts.

A l'aide du costostome, on sectionne le sternum juste en son milieu afin d'éviter les artères mammaires internes latérales. S'aidant de l'écarteur de TUFFIER, on ouvre largement la cavité thoracique. Le péricarde est pincé et fendu dans toute sa longueur jusqu'à la base du cœur. A l'aide d'une aiguille de REVERDIN et d'une pince, les lèvres du

péricarde sont fixées par quatre points de suture à l'ouverture thoracique. Le cœur repose ainsi sur le « *lit péricardique* ».

L'auricule droit est fixé par un hameçon et un fil à un tambour de MAREY manipulateur, il en est de même du ventricule droit. Les deux tambours manipulateurs sont reliés à deux tambours inscripteurs par des tubes de caoutchouc munis de soupapes.

Les mouvements de l'oreillette et du ventricule sont inscrits à l'aide de deux styles sur un cylindre tournant recouvert d'un papier enfumé.

Voici deux expériences :

1^{re} EXPÉRIENCE — *v. fig. : 3.*

Augmentation nette mais passagère de l'amplitude après injection intraveineuse de 0 g., 15 par kg. surtout visible sur l'oreillette.

oreillette : avant, moyenne 75 mm., après, 80 mm.,
ventricule : avant, moyenne 25 mm., après, 26 mm..

Très léger ralentissement du rythme :

oreillette : avant, moyenne au cm. 25, après, 22,
ventricule : avant, moyenne au cm. 25, après 21-22.

2^e EXPÉRIENCE — *v. fig. : 4.*

Augmentation nette de l'amplitude après injection intraveineuse de 0 g., 15 de produit par kg. :

oreillette : avant, moyenne 81 mm., après, 89 mm.,
ventricule : avant, moyenne 27 mm., après, 28 mm.

Pas de ralentissement net du rythme.

Action sur la pression artérielle.

L'animal chloralosé, fixé sur la table d'opération, on découvre au cou l'artère carotide gauche. Par l'intermédiaire d'une canule métallique de JOLYET introduite dans la cavité de l'artère, un tube de caoutchouc relie la carotide à

un manomètre à mercure. Celui-ci enregistre la pression artérielle sur un cylindre tournant recouvert d'un papier enfumé. Sur ce même papier un chronographe JACQUET marque

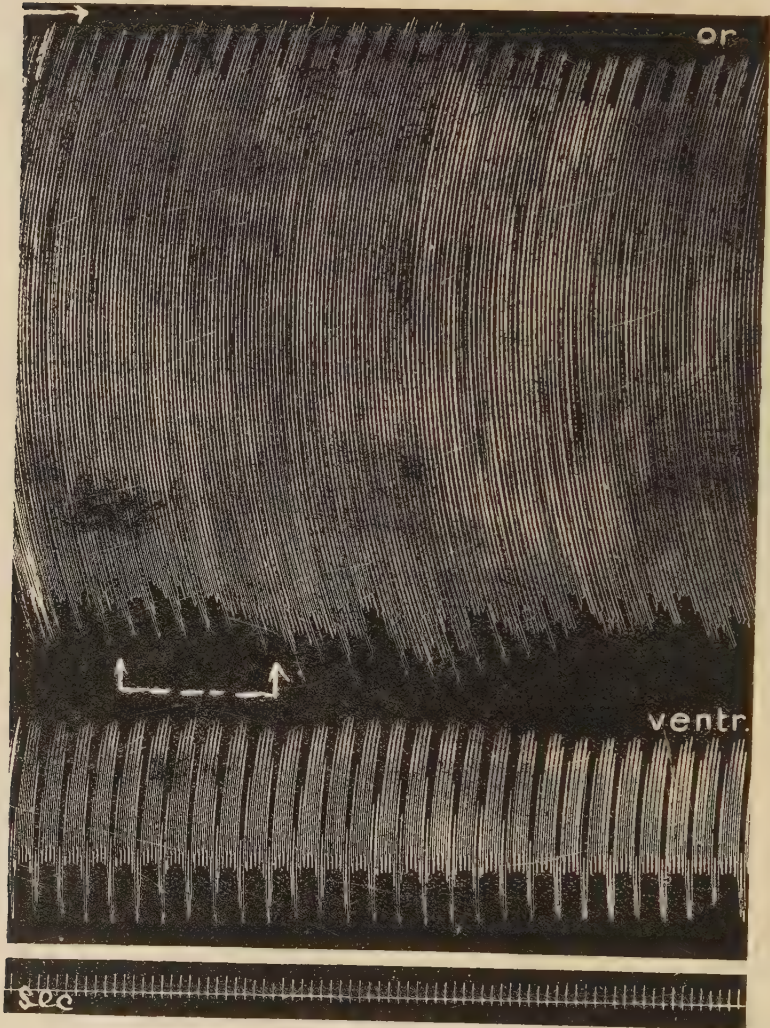


FIG. 3. — Action du verbénaloside sur le cœur du Chien (*in situ*).
Durée de l'injection intraveineuse de 0 g., 15 p. kg. indiquée par le pointillé.

(4-4-36). — Chien ♂, 7 kg., 8, vagues intacts.

que les secondes. Par une canule placée dans une veine saphène on injecte la solution de verbénaloside.

Je donne quatre tracés correspondant à quatre expériences différentes :

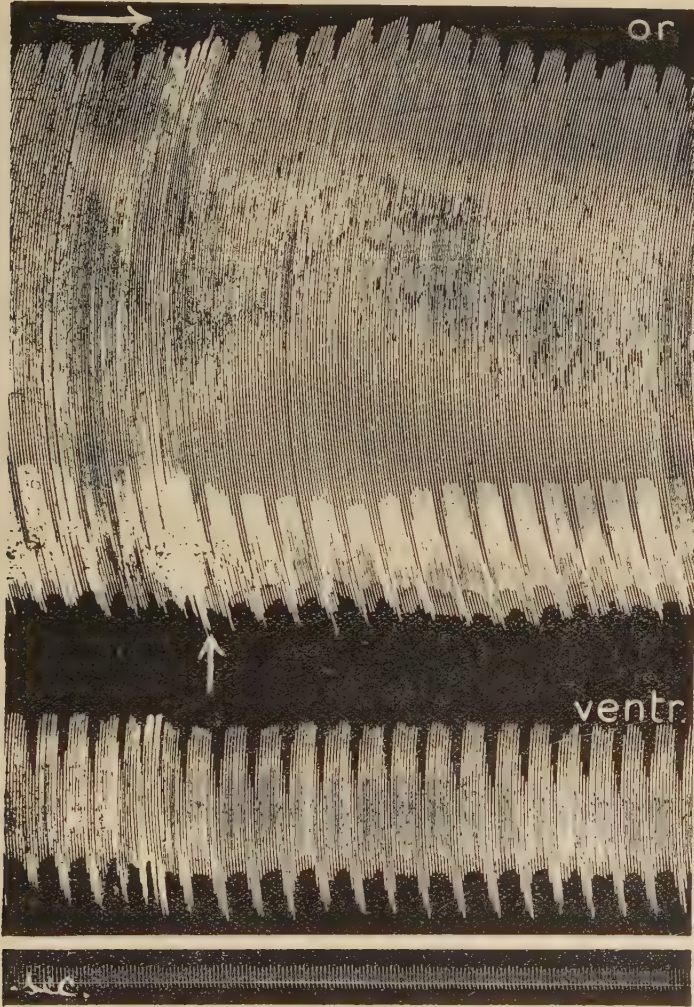


FIG. 4. — *Action du verbénaloside sur le cœur du Chien (in situ).*
Injection intraveineuse de 0 g, 10 kg (↑).

(7-4-36). — Chien ♀, 11 kg., vagues sectionnés.

1^{re} EXPÉRIENCE v. fig. : 5.

L'injection intraveineuse de 0 g., 10 et de 0 g., 20 de verbénaloside par kg. entraîne dans chaque cas un abaissement net de la pression artérielle.

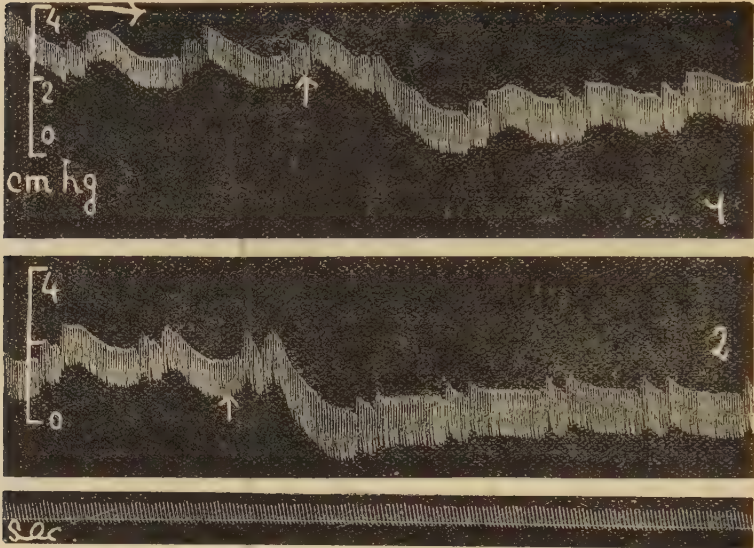


FIG. 5. — Action du verbénaloside sur la pression artérielle du Chien.

En 1 : injection intraveineuse de 0 g., 10 p. kg. (↑).

En 2 : injection intraveineuse de 0 g., 20 p. kg. (↑).

Dans les deux cas abaissement de la pression artérielle. (20-4-36). — Chien ♀, 4 kg., 4, vagues intacts, respiration naturelle.

2^e EXPÉRIENCE v. fig. : 6.

Comme dans l'expérience précédente après injection intraveineuse de 0 g., 10 et de 0 g., 20 de verbénaloside par kg., on obtient chaque fois un abaissement de la pression artérielle.

3^e EXPÉRIENCE v. fig. : 8.

L'injection intraveineuse de 0 g., 10 de verbénaloside par kg. donne la baisse de pression déjà observée dans les deux expériences précédentes.

4^e EXPÉRIENCE v. fig. : 7.

Après injection intraveineuse de 0 g., 05 de verbénaloside, il y a d'abord élévation passagère de la pression, puis l'abaissement habituel se produit.

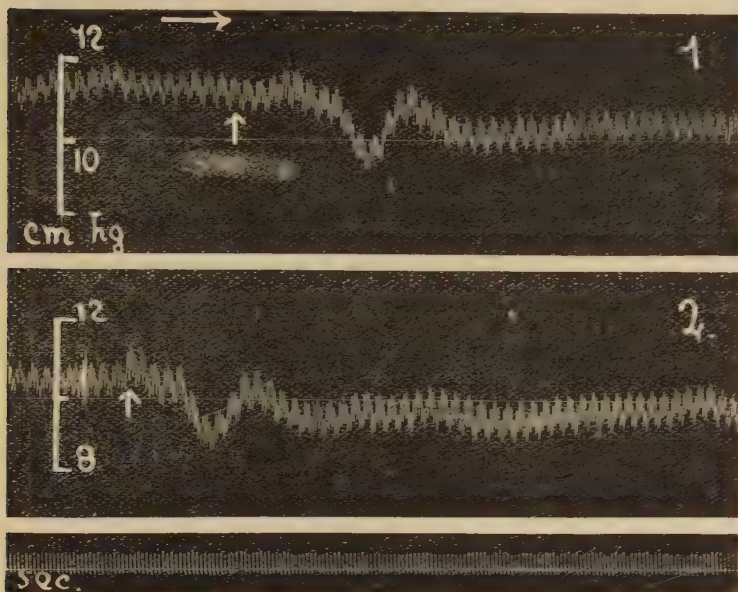


FIG. 6. — Action du verbénaloside sur la pression artérielle du Chien.

En 1 : injection de 0 g., 10 (↑) p. kg.

En 2 : injection de 0 g., 20 (↑) p. kg.

Dans les deux cas abaissement de la pression artérielle.

(23-4-36). — Chien ♀, 3 kg., 5, vagues intacts, respiration naturelle.

L'élévation passagère de la pression est due au volume de liquide injecté comme on peut le voir dans le tracé 3. L'abaissement seul est le fait de l'hétéroside injecté.

L'injection intraveineuse de 0 g., 002 de sulfate d'atropine supprime l'action hypotensive des injections de verbénaloside faites ensuite.

Le verbénaloside manifeste une action hypotensive nette, supprimée par une injection préalable d'atropine (*).

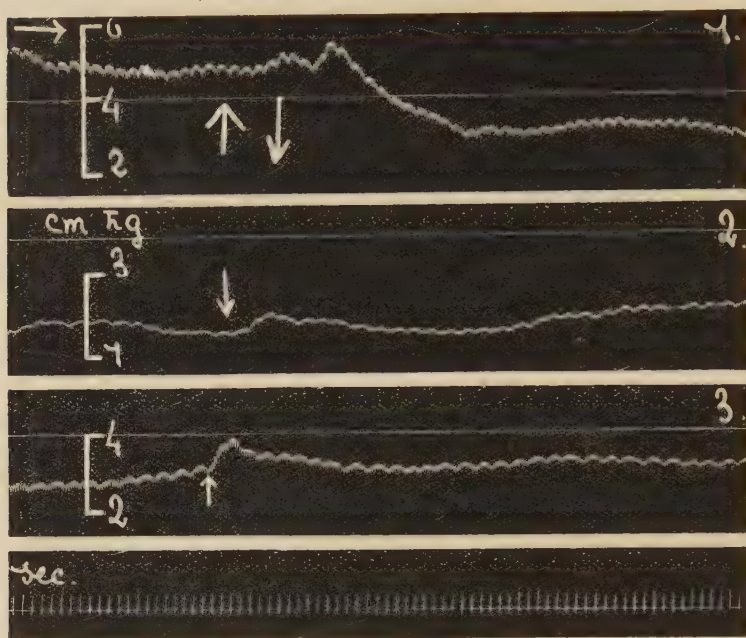


FIG. 7. — Action du verbénaloside sur la pression artérielle du Chien.

En 1 : injection intraveineuse de 0 g., 05 p. kg. (↑↓) il y a d'abord élévation passagère de la pression, puis l'abaissement habituel se produit.

L'élévation passagère de la pression est due au volume du liquide injecté, en effet, dans le tracé 3, l'injection d'un même volume d'eau salée (↑) entraîne la même élévation non suivie d'un abaissement. L'abaissement est donc bien le fait du verbénaloside.

En 2 : si on injecte 0 g., 002 de sulfate d'atropine et qu'on fasse suivre cette injection de celle de 0 g., 10 p. kg. de verbénaloside (↓) il ne se produit plus que l'élévation mécanique due au volume de liquide injecté.

Une injection d'atropine supprime l'action hypotensive du verbénaloside.

(7-4-36). — Chien ♀, 5 kg., 2, vagues intacts, respiration naturelle.

(*) A. HOLSTE [8] injecte à des lapins, par la voie intraveineuse une solution aqueuse de verbénaloside ; sur un lapin de 2.900 gr. quatre injections de 5 mg., sur un autre animal de 2.650 gr., neuf injections de petites doses faisant en tout 0 g., 80 d'hétéroside ; dans les deux expériences aucun changement dans la pression artérielle et la respiration.

Action sur le volume rénal.

Par la voie abdominale, on atteint le rein après refoulement des anses intestinales ; organe introduit entre les deux valves de l'oncographe de Roy. A l'aide de la vis on comprime légèrement le rein. Par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc muni d'une soupape, on relie cet appareil à un tambour inscripteur dont le style est mis en contact avec un cylindre enregistreur.

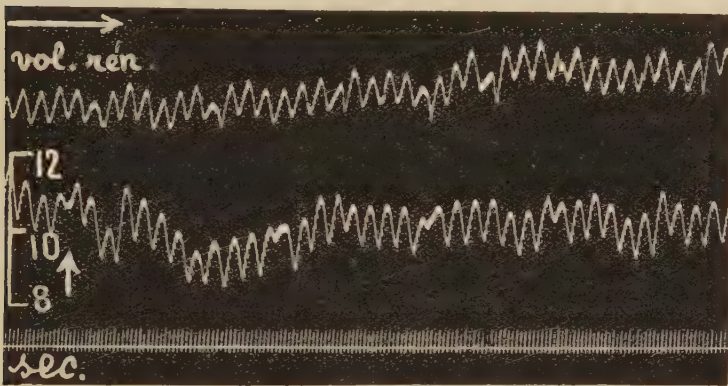


FIG. 8. — Action du verbénaloside sur la pression artérielle et sur le volume rénal du Chien.

↑, injection intraveineuse de 0 g., 10 p. kg.
(22-12-36). — chienne 6 kg., 5, vagotomie double, respiration naturelle.

J'indique seulement une expérience *v. fig. : 8*, une injection intraveineuse de 0 g., 10 de verbénaloside par kg., entraîne sur le même tracé la baisse habituelle de la pression carotidienne et une vaso-dilatation rénale.

Cette vaso-dilatation semble être une vaso-dilatation active car le tracé oncographique du rein s'élève tandis que le tracé de la pression carotidienne s'abaisse.

Action sur l'intestin *in situ* (technique du ballon).

Sur l'animal anesthésié et couché sur le dos, on incise la paroi abdominale le long de la ligne blanche et l'on attire à soi l'anse duodéno-jéjunale. L'appareil enregistreur consiste en un doigt de gant en caoutchouc fixé sur un tube de même substance ; doigt et tube sont remplis d'eau et l'extrémité libre du tube obturée par une pince à forcipresure. Pour mettre en place le doigt de gant on pratique sur l'intestin perpendiculairement à l'axe deux incisions distantes l'une de l'autre de dix centimètres environ.

Par l'une des ouvertures on introduit le tube en se servant de la pince comme tuteur. Quand l'extrémité du tube apparaît à l'autre ouverture, on la saisit avec une seconde pince, on enlève la première et l'on relie le tube de caoutchouc à la partie inférieure d'une ampoule à décantation remplie à moitié de liquide. On enlève la pince et l'on ouvre le robinet de l'ampoule. Par pression sur le doigt de gant, on expulse une partie du liquide et l'on attire doucement le tube jusqu'à ce que le doigt se soit étalé dans la lumière de l'intestin. Celui-ci refermé, on le replace dans l'abdomen dont les lèvres de la plaie sont rapprochées par une pince. La partie supérieure de l'ampoule à décantation communique avec un tambour inscripteur de MAREY. Le liquide puis l'air transmettent les mouvements de l'intestin au style du tambour.

J'indique deux expériences :

1^{re} EXPÉRIENCE : *v. fig.* : 9.

Les mouvements de l'intestin sont amplifiés et nettement régularisés par injection intraveineuse de 0 g., 05 et de 0 g., 10 de verbénaloside par kg.

2^e EXPÉRIENCE : *v. fig.* : 10.

En 1 : après un tracé normal, une injection intraveineuse de 0 g., 10 de produit par kg. (▼) entraîne une augmentation

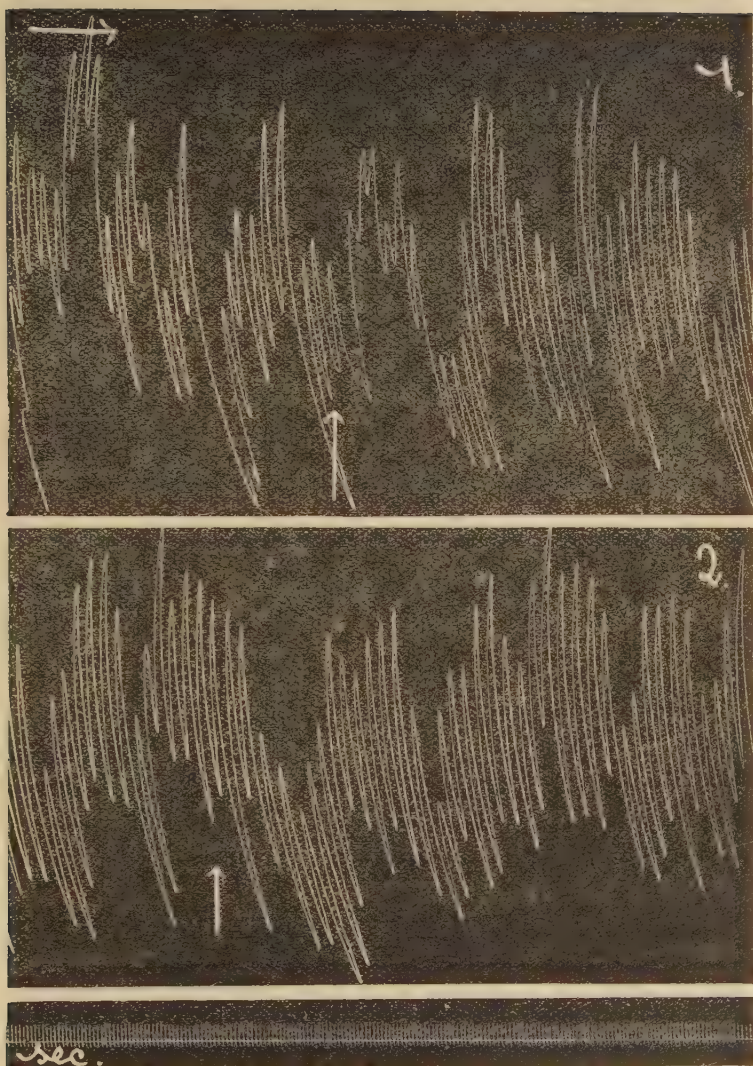


FIG. 9. — Action du verbénalosite sur l'intestin du Chien (*in situ*).

En 1 : injection intraveineuse de 0 g., 05 (↑) p. kg.

En 2 : injection intraveineuse de 0 g., 10 (↑) p. kg.

(7-4-36). — Chien ♀, 7 kg., 8, vagues sectionnés au cou.

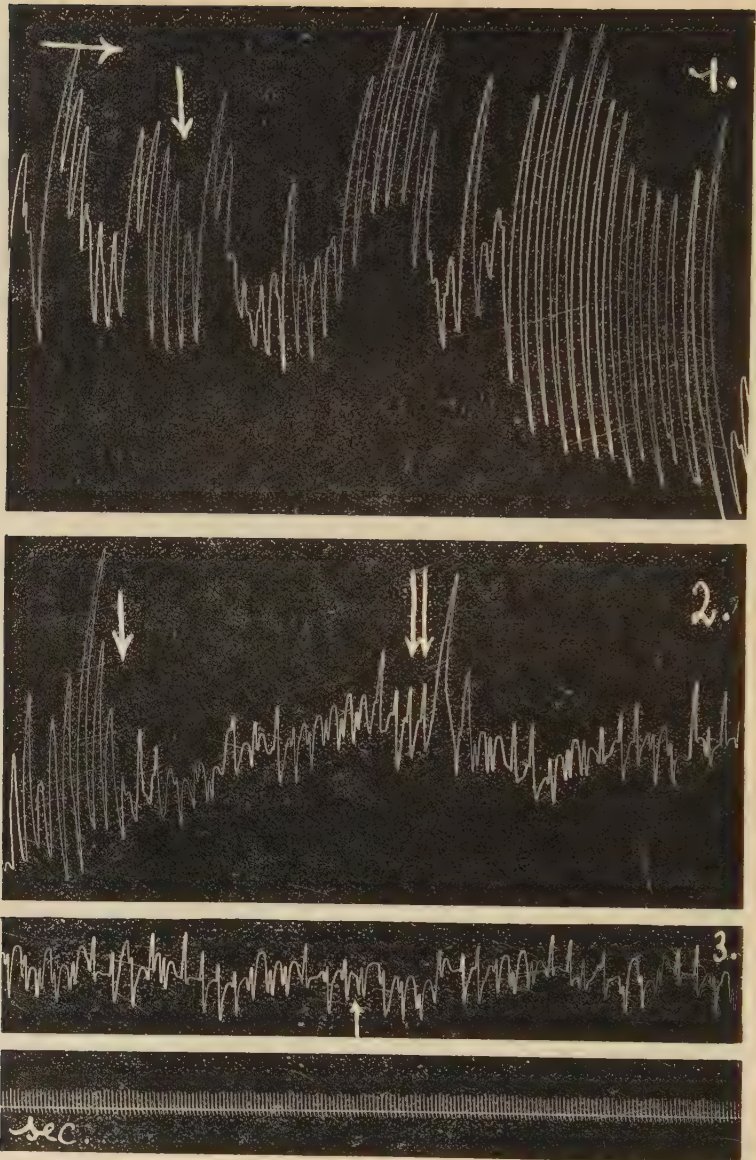


FIG. 10. — Action du verbénaloside sur l'intestin du Chien (*in situ*).
(3-4-36). — Chien ♀, 5 kg., 2, vagues intacts.

d'amplitude et la régularisation des mouvements intestinaux.

En 2 : l'injection intraveineuse de 0 gr., 002 de sulfate d'atropine (▼) entraîne une diminution considérable de l'amplitude et supprime l'effet d'une nouvelle injection intraveineuse de 0 g., 10 de verbénaloside par kg. (▼▼).

En 3 : l'atropine continuant son action, une nouvelle injection de 0 g., 10 de verbénaloside par kg. (▲) n'agit plus sur les mouvements de l'intestin.

L'augmentation d'amplitude et la régularisation des mouvements intestinaux dues à l'action du verbénaloside sont supprimées par l'injection préalable d'atropine.

Action du verbénaloside sur la sécrétion salivaire.

Sur le Chien chloralosé, une incision de 5 cm. de long allant de la commissure labiale jusqu'à l'angle du maxillaire inférieur met à nu le plancher musculaire. Le digastrique récliné en dehors et le mylo-hyoïdien sectionné, on aperçoit sur l'aponévrose cervicale profonde le nerf lingual, sous lui on distingue à travers l'aponévrose le canal de WHARTON. On dégage le canal et après incision on introduit une canule métallique dans l'orifice vers la glande sous-maxillaire.

Injectons alors d'une façon lente et continue par une veine fémorale une solution diluée de nitrate de pilocarpine telle qu'un cm³. contienne 1/200^e de mg. par kg. d'animal. Dès que la salive s'écoule, on compte le nombre de gouttes par minute. Quand, en réglant le débit de la solution, on obtient un écoulement régulier, on injecte par la veine saphène la solution de verbénaloside au dixième (0 g., 10 par kg.). Si le produit a une action on doit voir une modification du nombre de gouttes de salive s'écoulant par minute.

L'inscription de la pression artérielle, prise sur la carotide du côté opposé à la glande sous-maxillaire en expé-

rience, ne doit pas montrer de variation sensible si le débit de pilocarpine est suffisamment lent et bien réglé.

Dans les expériences faites, il n'y a pas eu de modification nette du débit salivaire. Une deuxième injection de verbénaloside n'a pas eu plus de résultat.

Voici deux expériences :

Chien ♂, adulte, 12 kg. chloralosé, respiration naturelle			Chien ♂, adulte, 10 kg 2 chloralosé, respiration naturelle		
Temps min.	pilocarpine 1/10 de mg.	débit salivaire gouttes par min.	Temps min.	pilocarpine 1/10 de mg.	débit salivaire gouttes par min.
0	0		0	0	
11	0,9	VII 1/2	3		
14	1,02	VIII 1/2	7	0,55	V 1/4
15	1,14	VIII 1/2	13	0,75	IV 1/2
17	1,26	VIII 1/2	15	0,80	IV 1/2
20	1,32	VIII 1/2	injection de verbénaloside (0 g., 10 par kg.)		
22	injection verbénaloside (0 g., 10 par kg.)		16	0,90	IV 1/4
23	1,38	VII 1/2	17		III 3/4
24	1,50	VIII	18	0,95	III 3/4
26	1,56	VIII	20	1	III 3/4
28	1,77	VIII	21	1,10	IV 1/4
31	1,86	VIII 1/2	23	injection de verbénaloside (0 g., 10 par kg.)	
33	1,92	VIII 1/2	25	1,12	III 3/4
34	injection verbénaloside (0 g., 10 par kg.)		27	1,2	IV 1/4
35	2,04	VII	30	1,3	IV
36	2,22	VII 1/2	31		IV 1/4
38	2,34	IX			
40	2,46	IX			

CONCLUSIONS. — Dans ces différentes expériences on constate que l'action du verbénaloside se manifeste :

sur la respiration : par une augmentation d'amplitude et un ralentissement du rythme ;

sur le cœur : par une augmentation de l'amplitude et un très léger ralentissement du rythme ;

sur la pression artérielle : par un abaissement de la pression ;

sur le volume rénal : par une augmentation de volume dû à une vaso-dilatation ;

pas d'action sensible sur la sécrétion salivaire ;

sur l'intestin : par une amplification et une régularisation des mouvements.

Par injection d'atropine l'action du verbénaloside est supprimée sur la pression artérielle (*v. fig. : 7*), sur l'intestin (*v. fig. : 10*).

Le verbénaloside semble être un faible excitant du parasymphatique, son action étant supprimée par l'atropine.

On a tendance actuellement à considérer l'acétylcholine comme l'intermédiaire chimique du parasymphatique. Les expériences précédentes semblent indiquer que le verbénaloside est un faible excitant de ce système nerveux. Ce corps aurait-il une action renforçatrice sur l'acétylcholine ?

Sur un chien ♂, adulte de 7 kg. 2, vagues sectionnés au cou, soumis à la respiration artificielle, on injecte par voie intraveineuse de l'acétylcholine.

Cet animal, très sensible à cette substance réagit très bien pour 1/2000^e de mg. d'acétylcholine par kg. (*v. fig. : 11*).

Si une injection intraveineuse de 0 g., 10 de verbénaloside par kg., précède celle de 1/2000^e de mg. d'acétylcholine par kg. on constate (*v. fig. : 12 et 13*) :

1° L'abaissement de la pression artérielle est nettement accru, il est le double de celui obtenu par une dose deux fois plus forte d'acétylcholine :

abaissement pour 1/1000 ^e d'acétylcholine	12 mm.,
abaissement pour 1/2000 ^e d'acétylcholine	10 mm.,
abaissement pour 1/2000 ^e d'acétylcholine après injection de 0 g., 10 de verbénaloside	24 mm.,

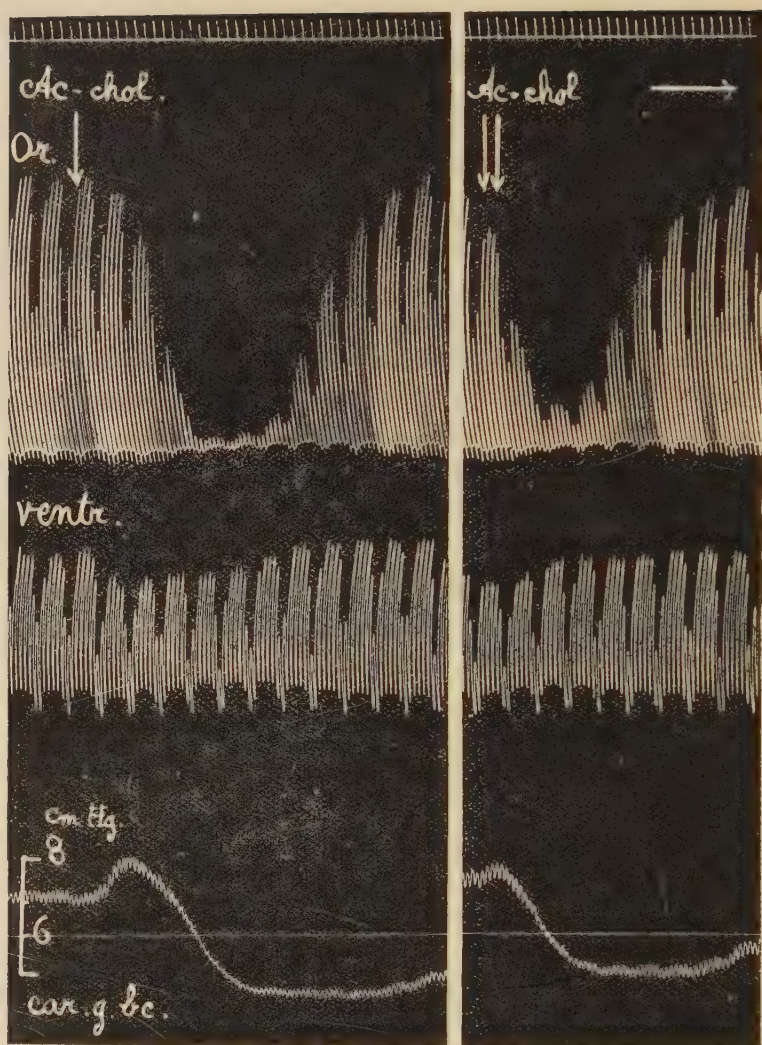


FIG. 11. — Action de l'acétylcholine sur la pression artérielle et le cœur du Chien (in situ).

Ligne supérieure : temps en secondes.

En (v), injection intraveineuse de $1/1000^e$ de mg. d'acétylcholine p. kg.

En (vv), injection intraveineuse de $1/2000^e$ de mg. d'acétylcholine p. kg.

(19-6-37). — Chien ♂, 7 kg., 2, adulte, vagotomie double, respiration artificielle.

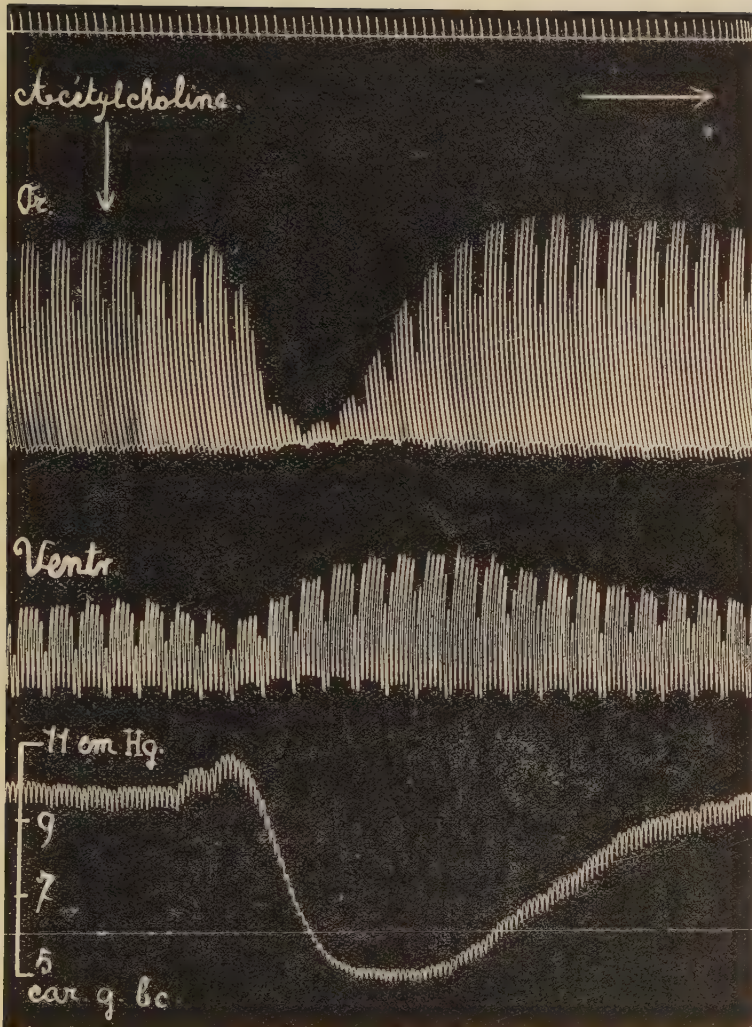


FIG. 12. — Action de l'acétylcholine sur la pression artérielle et le cœur du Chien (*in situ*), après une première injection intraveineuse de 0 gr., 10 de verbénaloside p. kg.

En (↓), injection intraveineuse de $\frac{1}{2000}$ de mg. d'acétylcholine p. kg.

2° Une action un peu plus marquée sur l'oreillette (diminution d'amplitude plus accentuée et durée plus prolongée de cette diminution).

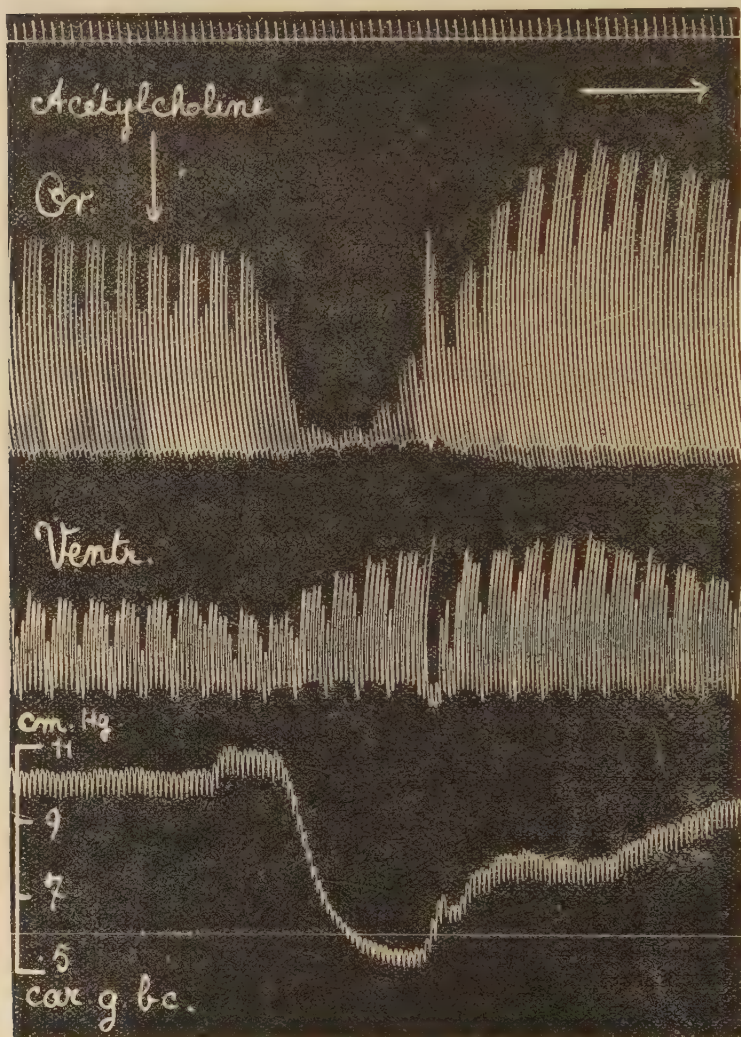


FIG. 13. — Action de l'acétylcholine sur la pression artérielle et le cœur du Chien (*in situ*), après une deuxième injection intraveineuse de verbénaloside de 0 gr., 10 par kg.

En (↓), injection intraveineuse de 1/2000^e de mg. d'acétylcholine p. kg.

3° L'augmentation d'amplitude des contractions ventriculaires exercée à l'état normal par l'acétylcholine sur ce chien, est légèrement augmentée.

Une nouvelle injection de 0 g., 10 de verbénaloside par kg. précédant une autre dose de 1/2000^e de mg. d'acétylcholine par kg. agit de la même façon que plus haut.

Le verbénaloside accentue donc l'action de l'acétylcholine.

ACTION DU VERBÉNALOSIDE SUR LA GLYCÉMIE ET L'URÉMIE DU CHIEN.

ÉLIMINATION EN NATURE PAR LE REIN. EXTRACTION DE CET HÉTÉROSIDE DE L'URINE.

I. — Action sur la glycémie et l'urémie.

EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

A. — Le verbénaloside est très réducteur. Après injection intraveineuse de ce corps chez le Chien, pour suivre l'évolution de la glycémie, il faut tenir compte de cette propriété.

La technique de dosage choisie est la méthode de A. BAUDOUIN et J. LEWIN [1] utilisant la défécation nitromercurique, la réduction d'une solution alcaline d'iodomercurate, la dissolution du mercure précipité dans un excès de liqueur titrée d'iode et dosage de l'iode libre restant par l'hyposulfite.

Les conditions expérimentales assez étroites du dosage m'ont amené à faire quelques expériences préliminaires.

Une solution de verbénaloside à 1 g., 875 p. 100 cm³. sert aux expériences suivantes :

a) Dans un premier essai on ajoute du verbénaloside au sang et la défécation s'opère normalement.

1 cm³. de sang de Chien,

2 cm3. de sol. contenant 0 g., 0375 de verbénalosite,
 2 cm3. d'eau distillée,
 1 cm3. de réactif nitromercurique,
 1 cm3. de soude N,
 23 cm3. d'eau distillée.

b) Dans un deuxième essai, la solution d'hétéroside est additionnée aux réactifs défécants mais en l'absence de sang.

3 cm3. d'eau distillée,
 2 cm3. de sol. contenant 0 g., 0375 de verbénalosite,
 1 cm3. de réactif nitromercurique,
 1 cm3. de soude N,
 23 cm3. d'eau distillée.

c) Dans un troisième essai, la solution de verbénalosite est amenée à la même dilution que ci-dessus mais en l'absence de sang et de réactifs défécants.

Dans ces essais la solution terminale est telle que 1 cm3. = 1 mg., 25 de verbénalosite.

Expériences	Prise d'essai du filtrat cm3.	I N/100 consommé 0 cm3.	I N/100 p. 1 mg. de verbénalosite cm3.	Résultat exprimé en glucose p. 1 mg. de verbénalosite mg.
<i>a</i>				
1 cm3. sang de Chien:	5.	8.,9	1.,42	0.,372
2 cm3. solution de verbénalosite + réactifs défécants	2. 1.	5.,12 2.,68	2.,04 2.,14	0.,822 0.,870
<i>b</i>				
2 cm3. solution de verbénalosite + réactifs défécants	5. 2. 1.	13.,43 6.,23 3.,23	2.,14 2.,49 2.,58	0,870 1., 1.,030
<i>c</i>				
2 cm3. solution de verbénalosite sans défécation	5. 2. 1.	12.,48 5.,71 3.,	1.,99 2.,28 2.,40	0.,800 0.,910 0.,960

Sur les liquides obtenus on exécute des dosages en variant la grandeur de la prise d'essai ; les chiffres trouvés sont résumés dans le tableau de la page 44 :

De ces résultats on peut tirer les *conclusions* suivantes :

1° Les chiffres les plus bas sont obtenus après défécation en présence de sang. Il doit y avoir réduction d'une partie du réactif mercuriel par le verbénaloside et adsorption du précipité par les protéines coagulées (*).

2° Au contraire les chiffres les plus forts sont obtenus dans l'emploi des réactifs défécants en l'absence de sang. Il doit y avoir réduction du réactif mercuriel et passage de traces de mercure réduit à travers le filtre.

3° Dans les trois essais *a. b. c.* les meilleurs résultats sont donnés pour les prises d'essai contenant environ 1 mg. de verbénaloside. Ce sont d'ailleurs les conditions de dilution conseillées par les auteurs de la technique pour les sucres réducteurs du sang.

Deux dosages opérés dans ces conditions m'ont donné :

1 mg. de verbénaloside réduit comme 0 mg., 895 de glucose.

1 mg. de verbénaloside réduit comme 0 mg., 960 de glucose.

Or, par réduction des sels de cuivre (technique de G. BERTRAND [2] j'ai obtenu :

1 g. de verbénaloside réduit comme 0 g., 906 de glucose.

B. — Désirant calculer la quantité de verbénaloside en circulation dans le sang par la déviation polarimétrique, j'ai vérifié :

a) que l'acide trichloroacétique ne change pas le pouvoir rotatoire de l'hétéroside.

5 cm³ d'une solution de 4 gr., 125 de verbénaloside pour 110 cm³ d'eau distillée ($\alpha = -13^{\circ}44'$) sont additionnés d'un égal volume d'une solution d'acide trichloroacétique à 20 gr. p. 100 cm³. Le mélange a alors une déviation de $-6^{\circ}52'$ soit exactement la moitié de la déviation primitive. L'acide trichloroacétique dans les conditions précédentes ne change pas le pouvoir rotatoire du verbénaloside.

(*) — Lorsque la prise d'essai est de 1 cm³, la quantité de glucose apportée par le sang est très faible, pour une glycémie de 1 gr., pour

b) la défécation du sérum additionné de verbénaloside par l'acide trichloroacétique à 20 g. p. 100 cm³. ne modifie pas le pouvoir rotatoire de ce corps :

un mélange de :

sol. de verbénaloside à 1 g. p. 100...	4 cm ³
sérum de Chien.....	4 cm ³
CCl ₃ COOH à 20 g. p. 100.	8 cm ³

filtré donne un liquide ayant une déviation $\alpha = - 56'$ ce qui est sensiblement la déviation d'une solution de verbénaloside à 0 g., 25 p. 100 cm³.

c) du sérum de Chien déféqué par un volume égal d'acide trichloroacétique à 20 g. p. 100 cm³. a une déviation de 0 à + 2'. Ces essais préliminaires effectués, on fait deux expériences.

1^{re} EXPÉRIENCE. — Chez une jeune chienne, bâtarde jaune de 7 kg., 5, sur du sang prélevé dans le cœur, j'ai recherché le taux de la glycémie la veille et quelques minutes avant l'essai. Les glycémies sont toutes deux de 1 g. p. 1000.

Une solution aqueuse de 3 g., 75 de verbénaloside p. 100 cm³., additionnée de chlorure de sodium en quantité suffisante pour rendre le liquide isotonique, est injectée tiède en six minutes dans la veine saphène droite.

Cette solution représente 0 g., 50 de verbénaloside par kg. d'animal.

Sang. — Du sang est prélevé dans le cœur gauche, 1 cm³. est déféqué immédiatement pour le dosage de la glycémie et le reste du prélèvement laissé au repos quelques minutes avant de séparer le sérum par centrifugation. Le sérum déféqué par un volume égal d'acide trichloroacétique à 20 g. p. 100 cm³. est examiné au polarimètre.

Voici les résultats obtenus :

1.000 elle est de 0 gr., 033 tandis que le chiffre de verbénaloside contenu dans un cm³ est de 1 mgr., 25.

Prélèvements effectués,	Matières réductrices en glucose p. 1000 cm ³ de sang.	Déviation du sérum,
—	—	—
16 heures avant l'injection.....	1 g.	0 à + 2'
10 minutes » »	1 g.	0 à + 2'
10 minutes après » »	1 g., 71	— 21'
30 minutes » »	1 g., 35	— 10'
1 heure » »	1 g., 25	— 5'
2 heures » »	1 g., 16	± 0
3 heures » »	0 g., 96	± 0

Les déviations correspondent :

- : — 21' à 0 g., 969 de verbénalosite p. 1000 cm³. de sérum,
- : — 10' à 0 g., 459 de verbénalosite p. 1000 cm³. de sérum,
- : — 5' à 0 g., 229 de verbénalosite p. 1000 cm³. de sérum.

On voit que le verbénalosite disparaît en moins de trois heures du courant circulatoire.

Urines. — La recherche du verbénalosite est effectuée dans l'urine.

L'animal urine avant l'expérience. Au cours des prises de sang dans le cœur, il émet plusieurs cm³. d'urines sur la table d'opération, urines que l'on ne peut recueillir. Trois heures après l'injection, il urine 125 cm³. Ces 125 cm³. déféqués par un cinquième de sous-acétate de plomb ont une déviation de — 5°8', (chiffre ramené au liquide primitif).

De 3 à 7 heures après l'injection, l'animal urine 175 cm³., déviation $\alpha = -30'$.

Le lendemain matin le chien a uriné 300 cm³., $\alpha = \pm 0$.

Si on calcule la quantité de verbénalosite éliminée d'après la déviation on a :

$$\begin{array}{l}
 1^{\text{re}} \text{ émission : } 125 \text{ cm}^3. = 1 \text{ g., } 77 \text{ de verbénalosite,} \\
 2^{\text{e}} \text{ « } \text{ « } : 175 \text{ cm}^3. = 0 \text{ g., } 24 \text{ de verbénalosite,} \\
 3^{\text{e}} \text{ « } \text{ « } : 300 \text{ cm}^3. = 0 \text{ g., } \text{ de verbénalosite.} \\
 \hline
 600 \text{ cm}^3. = 2 \text{ gr., } 01
 \end{array}$$

Il y a donc, si on admet que tout le verbénalosite s'élimine par le rein, une perte de 3 g., 75 — 2 g., 01 = 1 g., 74

de verbénaloside. Ce déficit doit correspondre aux urines perdues sur la table d'opération au cours des prises de sang.

2^e EXPÉRIENCE. — Dans cette seconde expérience, je recherche l'action du verbénaloside sur la glycémie et l'urémie du Chien. De plus je suis d'une façon plus approfondie l'élimination de ce corps par l'urine.

Sur un chien ♂, fox bâtardé, adulte de 6 kg., à deux jours d'intervalle avant cet essai, la glycémie et l'urée sanguine sont dosées sur du sang recueilli par ponction cardiaque.

Elles sont de :

glycémies	{ 0 g., 99 p. 1000	urémies	{ 0 g., 31 p. 1000
	{ 0 g., 98 p. 1000		{ 0 g., 38 p. 1000

Avant l'expérience les urines ont un volume quotidien variant entre 200 et 220 cm³., elles ne renferment pas d'albumine ; déféquées par le cinquième de leur volume de sous-acétate de plomb, elles ne donnent aucune déviation au polarimètre et ne contiennent pas de substances réduisant la liqueur cupro-alkaline. De plus additionnées d'un cinquième d'acide sulfurique pur et chauffée trois heures en ampoules scellées à 100°, après neutralisation et défécation au sous-acétate de plomb, elles ne présentent ni rotation, ni pouvoir réducteur.

Une solution aqueuse de 6 g., de verbénaloside p. 150 cm³., rendue isotonique par addition de chlorure de sodium est injectée tiède en huit minutes dans la veine saphène gauche.

Une heure après l'animal est pris de vomissements glaireux (*), mais quelques heures après, l'indisposition est terminée et il ne semble pas incommodé.

(*) — Cet effet de vomissement me semble pouvoir être rapproché des investigations physiologiques précédentes qui tendent à faire considérer le verbénaloside comme un léger excitant du parasympathique.

Sang. — Six heures après l'injection, la glycémie et l'urémie sont de :

glycémie : 1 g., 05 p. 1000

urémie : 0 g., 36 p. 1000

12 heures après :

glycémie : 1 g., 18 p. 1000

urémie : 0 g., 27 p. 1000

et 2 jours après :

glycémie : 0 g., 98 p. 1000

urémie : 0 g., 32 p. 1000.

Il n'y a donc eu aucune modification de l'urée sanguine, mais augmentation de la glycémie (0 g., 20 p. 1000) sans que j'ai cherché si la différence provient du pouvoir réducteur du verbénaloside ou d'une augmentation du sucre sanguin.

Urines. — Les urines des premières 24 heures après l'injection de verbénaloside ont un volume de 180 cm³.

Elles contiennent des traces d'albumine. Déféquées par un cinquième de sous-acétate de plomb, elles ont (chiffre rapporté au liquide primitif), une déviation de $\alpha = -9^{\circ}31'$.

La liqueur cupro-alkaline est fortement réduite, l'excès de liqueur se colore en vert noir comme par une solution de verbénaloside.

Un mélange urines 30 cm³.

SO₄H₂ 0 cm³., 6 est mis en deux tubes scellés, l'un est chauffé 3 heures et l'autre 5 heures à 100°. A l'ouverture il se produit une effervescence semblable à celle déjà observée au cours de l'hydrolyse acide du verbénaloside [4 bis].

Après neutralisation et défécation, le liquide a une rotation de :

au départ $\alpha = -9^{\circ}20'$

après 3 heures à 100° $\alpha = -3^{\circ}40'$

» 5 » » $\alpha = -8'$

(chiffres ramenés au liquide non déféqué).

La liqueur cupro-alkaline donne un abondant précipité d'oxyde cuivreux, l'excès de liqueur se colore en vert noir.

Le 2^e jour, l'analyse d'urines indique :

volume : 200 cm³

albumine : 0

α : --29'

traces de matières réductrices.

Le 3^e jour

volume : 220 cm³.

albumine : 0

α : --24'

traces de matières réductrices.

Le 4^e jour après l'injection de verbénaloside, les urines ne donnent aucune déviation et ne réduisent plus la liqueur cupro-alkaline.

Si on calcule, d'après la déviation la quantité de verbénaloside recueilli dans les urines, on trouve une élimination de :

$$1^{\text{er}} \text{ jour : } \frac{9,513 \times 180}{180,5 \times 2} = 4 \text{ g., } 74$$

$$2^{\text{e}} \text{ jour : } \frac{0,483 \times 200}{180,5 \times 2} = 0 \text{ g., } 27$$

$$3^{\text{e}} \text{ jour : } \frac{0,40 \times 220}{180,5 \times 2} = 0 \text{ g., } 24$$

$$\text{total : } \quad \quad \quad \underline{\quad \quad \quad} \\ 5 \text{ g., } 25$$

5 g., 25 sur 6 g. injectés. Etant donné les pertes possibles dans une cage, on voit que l'hétéroside s'élimine par le rein. Il n'y a pas de modification du volume urinaire.

Afin de prouver qu'il s'agit bien d'un corps éliminé en nature, j'ai essayé et réussi à l'extraire cristallisé des urines du premier jour.

Extraction du verbénaloside des urines.

Les urines du 1^{er} jour après l'injection sont additionnées d'un quart de leur volume de sous-acétate de plomb et le liquide filtré privé de l'excès de plomb par l'acide sulfurique au dixième. Ce liquide a alors une déviation de $\alpha = -4^{\circ} 24'$. Après neutralisation par le carbonate de calcium et filtration il est distillé à sec, avec précaution dans le vide.

L'extrait est repris par 200 cm³. d'ester acétique anhydre. Après refroidissement ce liquide a une déviation de $\alpha = -40'$. Trois reprises faites dans les mêmes conditions sont réunies et le tout concentré à 200 cm³. L'ester acétique restant est versé bouillant dans un flacon amorcé avec du verbénaloside. Des cristaux se forment abondamment sur l'amorce.

Les cristaux très impurs ainsi recueillis pèsent : 0 g., 93. Ces cristaux dissous dans l'eau et la solution déféquée au sous-acétate de plomb ont un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D = -134^{\circ}, 4$.

Cette solution est à nouveau distillée dans le vide et le résidu repris par de l'acétate d'éthyle anhydre. Ce liquide saturé abandonne des cristaux sur l'amorce de verbénaloside. Les cristaux recueillis sont à peine colorés en jaune, ils pèsent 0 g., 47 et ont un pouvoir rotatoire de :

$(\alpha)_D = -179^{\circ}30$ ($\alpha = -3^{\circ}55$, $l = 2$, $V = 10$ cm³, $p. = 0$ g., 1002).

$(\alpha)_D$ du verbénaloside pur $= -180^{\circ}, 5$

Il s'agit donc bien de ce corps, éliminé en nature par le rein de l'animal.

CONCLUSIONS.

De ces deux expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° — Le verbénaloside n'a pas d'action sur l'urémie.

2° — Le verbénaloside n'a pas d'action sensible sur la glycémie, l'augmentation passagère des matières réductri-

ces du sang provient de la présence de cet hétéroside réducteur dans la circulation. Il disparaît du courant circulatoire en moins de trois heures.

4° — Le verbénaloside s'élimine intégralement et en *nature* par l'urine.

B. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE SUR LE LAPIN

Action sur la température normale et sur l'hyperthermie provoquée du Lapin.

L'écorce du *Cornus florida* L. est employée depuis longtemps comme fébrifuge dans l'Amérique du Nord [6]. Succédanée du quinquina [5-13] elle est inscrite aux pharmacopées des Etats-Unis de 1842 [14], 1864 et 1873 [15] ; la pharmacopée de 1880 [16], précise d'employer l'écorce de racines.

Cette drogue contenant du verbénaloside, [4 bis] j'ai cherché si on pouvait attribuer l'action antithermique à cet hétéroside. L'essai a porté sur la température normale et sur l'hyperthermie provoquée du Lapin.

J'ai choisi le Lapin comme étant l'animal de choix pour ces expériences, sa température normale varie peu autour de 39°,5 et l'on peut facilement lui faire des injections intra-veineuses. Pour chaque essai l'animal est tenu entre les genoux de l'opérateur et le thermomètre introduit lentement dans le rectum. La lecture faite, l'animal est remis au repos dans sa cage. La température est suivie de demi-heure en demi-heure. Les expériences ont duré généralement de 8 h. 30 à 17 h. 30. Si on observe les courbes de la température des lapins normaux L. (1) (fig. : 14), L. (6) (fig. : 15) et la température moyenne de six lapins (fig. : 16) on constate une augmentation vespérale de quelques dixièmes de degré.

Essai sur la température normale du Lapin.

Cinq lapins ont été utilisés. Après quarante-cinq minutes

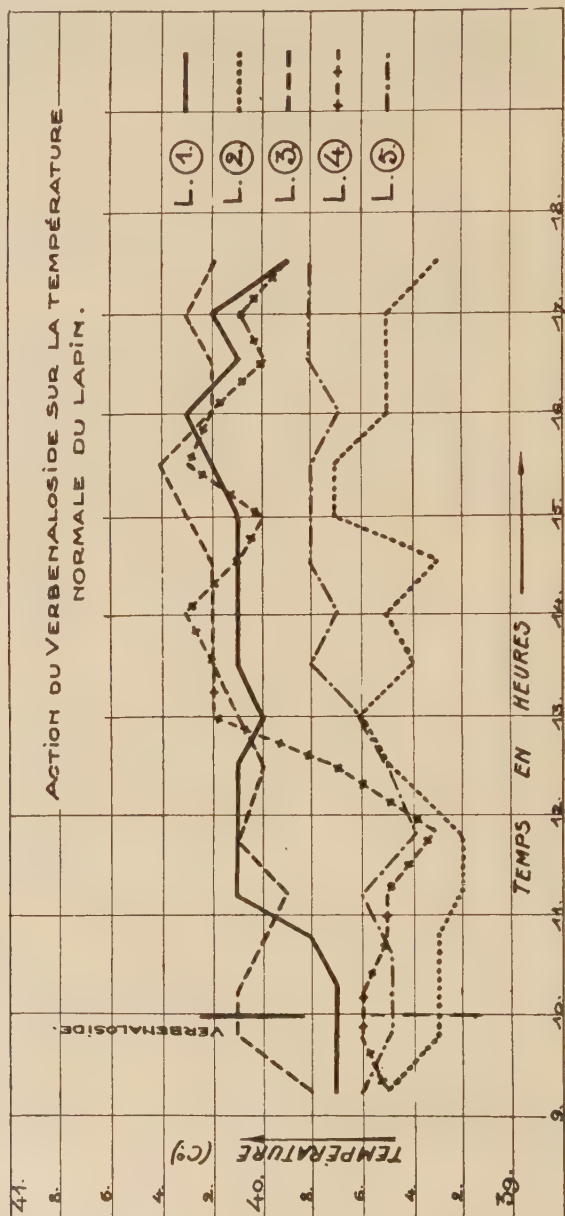


FIG. 14. — Essai du verbénalose sur la température normale du Lapin.

d'examen, L. (1) étant conservé comme témoin, les quatre autres reçoivent une injection sous-cutanée d'une solution aqueuse de verbénaloside au dixième :

L. (2) reçoit 0 g., 20 au kg.,

L. (3) « 0 g., 30 au kg.,

L. (4) « 0 g., 40 au kg.,

L. (5) « 0 g., 50 au kg.

Essai du verbénaloside sur la température normale du Lapin

Heures	L 1, 2 kg., 4	L 2, 2 kg., 3	L 3, 2 kg. 4	L 4 2 kg. 3	L 5, 1 kg.
9 h. 15	39,7	39,5	39,8	39,5	39,6
9 h. 45	39,7	39,3	40,1	39,6	39,5
10 h.	Injection sous-cutanée de verbénaloside solution aqueuse au dixième				
	Témoin	0 g. 20 au kg	0 g., 30 au kg.	0 g. 40 au kg.	0 g. 50 au kg
10 h. 15	39 7	39,3	40,1	39,6	39,5
10 h. 45	39,8	39,3	40	39,5	39,5
11 h. 15	40,1	39,2	39,9	39,5	39,6
11 h. 45	40 1	39,2	40,1	39,3	39,4
12 h. 30	40,1	39 5	40	39,7	39,5
13 h.	40	39,6	40,1	40,2	39,6
13 h. 30	40,1	39,4	40,2	40,2	39,8
14 h.	40,1	39,5	40,2	40,3	39,7
14 h. 30	40,1	39,3	40,2	40,1	39,8
15 h.	40,1	39,7	40,3	40	39,8
15 h. 30	40,2	39,7	40,4	40,3	39,8
16 h.	40 3	39,5	40,2	40 2	39,7
16 h. 30	40,1	39,5	40,2	40	39,8
17 h.	40,2	39,5	40,3	40 1	39 8
17 h. 30	39,9	39,3	40,2	39,9	39,8

Si on compare les quatre courbes de température des animaux injectés à celle de L. (1) et surtout à celle de L. (6) autre témoin de la fig. 15 ou à la courbe moyenne de six lapins (*v. fig. : 16*) on voit qu'elles sont pratiquement identiques. La légère inflexion descendante d'environ deux dixièmes de degré qui se produit deux heures après l'injection ne se voit pas sur la courbe de L. (1) mais se retrouve sur la courbe du témoin L. (6) fig. 15 et sur la courbe moyenne des six témoins de la fig. 16. L'élévation thermique déjà signalée se produit pour tous, elle atteint :

0°,4 pour L. (1) (témoin),

0°,4 « L. (2),

0°,6 « L. (3),

0°,7 « L. (4),

0°,3 « L. (5).

Les maxima sont donc fournis par L. (3) : 0°,6 et L. (4) : 0°,7 mais il est à noter que nous trouvons une élévation semblable 0°,7 chez le témoin L. (6) de la fig. : 15, de plus L. (5) animal ayant reçu la plus forte dose de verbénaloside est celui qui a l'augmentation la moins forte.

Donc le verbénaloside n'a aucune action sur la température normale du Lapin.

Action sur l'hyperthermie provoquée du Lapin.

Deux expériences ont été faites : une hyperthermie d'origine microbienne provenant de l'injection d'une culture tuée et une hyperthermie chimique due à la β -tétrahydro-naphtylamine.

a) Hyperthermie microbienne.

La culture employée était une émulsion de bacilles de DUCREY

(*) contenant	streptobacilles de DUCREY	225 millions
	fluorure de sodium	0 gr., 001
	phénol	0 gr., 0025
	eau physiologique	1 cm3.

Elle a été injectée dans la veine marginale de l'oreille à la dose de 2 cm3. par animal et a entraîné une hyperthermie d'environ un degré.

Une heure quinze minutes après l'injection du vaccin, les trois lapins L. (8), L. (9), L. (10) reçoivent, par injection sous-cutanée 0 g., 50 de verbénaloside par kg. en solution aqueuse à 1 g. p. 10. (**).

(*) Vaccin « Dmelcos », Sté Spécia.

(**) Le verbénaloside injecté par voie intra-veineuse est éliminé rapi-

L'hyperthermie due à la culture est du même ordre chez les quatre animaux 0°,8 pour L. (10), 1° pour L. (9), 1°, 1 pour L. (7) (témoin) et L. (8).

Action du verbénaloside sur l'hyperthermie du Lapin provoquée par une culture microbienne tuée.

Heures	L 6, 2 kg., 4	L 7 2 kg., 4	L 8, 2 kg., 3	L 9 2 kg., 3	L 10, 2 kg., 8
9 h.	39,3	39,7	39,5	39,2	39,6
9 h. 15	39,4	39,7	39,5	39,2	39,7
9 h. 30	<i>Témoin n° 1</i> Injection dans la veine marginale de l'oreille de 2 cm3. de vaccin "Dmelcos"				
10 h.	39,3	40	39,7	39,2	39,7
10 h. 30	39,1	40,2	40,7	39,2	39,7
11 h.	39,3	40,8	40,6	40,1	40,3
11 h. 30	39,5	40,7	40,6	40,2	40,4
11 h. 45	<i>Témoin n° 2</i> Injection sous-cutanée de 0 g. 50 de verbénaloside au kg. (sol. à 1 p. 10)				
12 h.	39,5	40,4	40	39,6	40,3
12 h. 30	39,4	40,3	40,1	39,3	40
13 h.	39,5	40,2	40,1	39,3	39,6
13 h. 30	39,5	40,1	40,3	39,3	39,3
14 h.	39,4	40,3	40	39,3	39,4
14 h. 30	39,5	40,2	40,1	39,6	39,3
15 h.	39,5	40,2	40,1	39,7	39,3
15 h. 30	39,8	40,1	40	40,1	39,4
16 h.	39,8	40,1	39,8	40	40
16 h. 30	39,8	40,1	39,7	39,8	40
17 h.	37,7	40,2	39,6	39,5	39,7
17 h. 30	39,8	40,1	39,8	39,3	39,5

Chez tous la défervescence se produit, mais elle est plus considérable et plus rapide chez les trois lapins ayant reçu du verbénaloside :

pour L. (8) abaissement de 0°,7 en 30 minutes,

pour L. (9) abaissement de 0°,9 en 45 minutes,

pour L. (10) abaissement de 1°,1 en 1 heure 45 minutes, tandis que le témoin L. (7) a un abaissement de 0°,6 en 1 heure 45 minutes.

L'abaissement de la température est suivi d'une deu-

dement de l'organisme par le rein, v. p. : 47. Afin de prolonger son action, on a utilisé la voie sous-cutanée.

xième montée analogue à l'élévation vespérale habituelle, bien que plus accentuée chez certains.

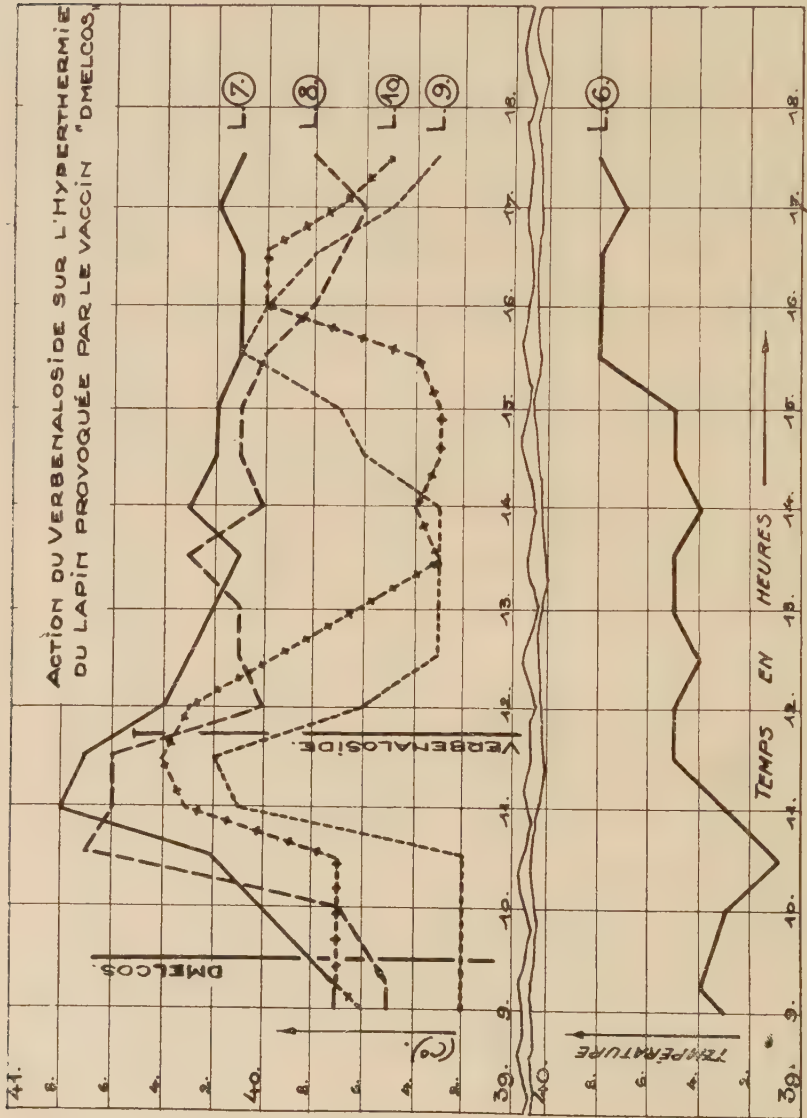


FIG. 15. — Action du verbénaloside sur l'hyperthermie du Lapin provoquée par une culture de streptococilles de Ducrey.

Le verbénaloside a une action antipyrétique nette sur la fièvre d'origine centrale provoquée par l'injection intra-

veineuse d'une culture tuée de streptobacilles de DUCREY.

b) Hyperthermie due à la β -tétrahydronaphtylamine.

Cette substance injectée chez le Lapin, par la voie sous-cutanée à la dose de 0 g., 03 par kg. (solution aqueuse à 30 g. p. 100) entraîne une hyperthermie dépassant deux degrés en deux heures. Cette fièvre est mixte à la fois d'origine centrale et périphérique.

**Action du verbénaloside sur l'hyperthermie du Lapin
provoquée par la β -tétrahydronaphtylamine**

Heures	L 11, 2 kg., 4	L 12, 2 kg., 6	L 13, 2 kg, 5	L 14, 2 kg
8 h. 30	39°1	39°6	39°3	39°2
9 h.	38°9	39°6	39°3	39°2
9 h. 5	0 g., 03 de β tétrahydronaphtylamine par kg. en injection sous-cutanée (sol. à 30 p. 100).			
9 h. 30	39°7	40°2	40°3	39°7
10 h.	40°6	40°6	40°5	40°3
10 h. 30	40°8	40°6	40°5	40°4
10 h. 35	Témoin	0 g., 50 de verbénaloside par kg. en injection sous cutanée (sol. à 10 p. 100)		
11 h.	41°7	41°2	40°9	40°7
11 h. 30	42°2	41°1	40°9	40°4
12 h.	42°4	40°8	40°6	39°6
13 h.	42°0	40°4	40°1	38°7
13 h. 30	41°0	40°1	39°6	38°8
14 h.	40°5	40°1	39°6	38°9
14 h. 30	40°2	39°9	39°6	39°1
15 h.	40°0	39°8	39°7	39°4
15 h. 30	39°6	39°8	39°7	39°4
16 h.	39°5	39°8	39°7	39°5
16 h. 30	39°1	39°7	39°7	39°4
17 h.	38°9	39°8	39°6	39°3
17 h. 30	38°7	39°7	39°5	39°3

L'expérience a porté sur quatre animaux. Après une demi-heure d'observation, l'injection du produit hyperthermisant est pratiquée ; 1 heure 30 minutes plus tard durant l'ascension de la température, L. (11) étant conservé comme témoin, les trois autres reçoivent par la voie sous-cutanée 0 gr., 50 de verbénaloside par kg. La température monte rapidement chez le témoin L. (11) pour atteindre son maxi-

mun trois heures après (élévation : $3^{\circ},5$), puis elle baisse progressivement pour redescendre de $3^{\circ},7$ soit deux dixièmes plus bas que le point de départ.

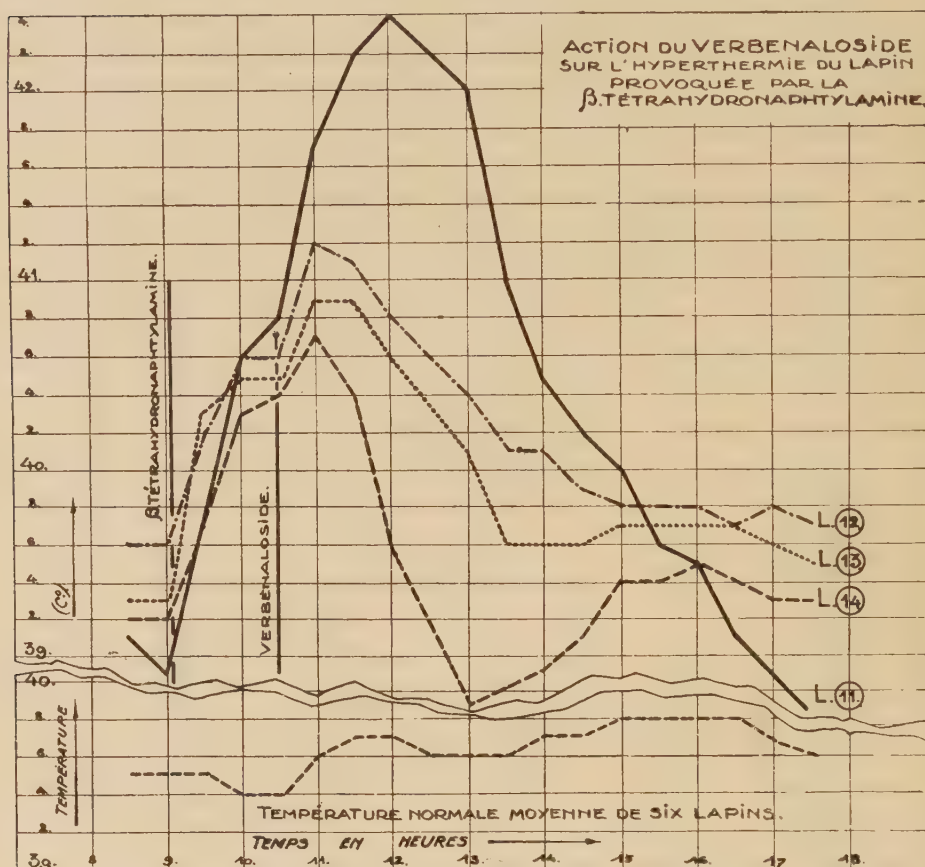


FIG. 16. — Action du verbénaloside sur l'hyperthermie du Lapin provoquée par la β -tétrahydronaphtylamine.

Chez les trois lapins ayant reçu du verbénaloside, l'injection de ce corps a freiné l'ascension thermique, l'élévation n'a été que de $1^{\circ},5$ pour L. (14) et $1^{\circ},6$ pour L. (12) et L. (13). De plus la défervescence est beaucoup plus rapide pour eux que pour le témoin L. (11).

Le graphique n° 16 rend bien compte du rythme et de l'amplitude de la chute de la température.

L'action antipyrétique du verbénaloside est nette sur la fièvre produite par la β -tétrahydronaphtylamine.

CONCLUSIONS.

1° — Ainsi que la majorité des agents antipyrétiques, le verbénaloside n'agit pas sur la température normale du Lapin.

2° — Il a une action nette sur la fièvre expérimentale du Lapin aussi bien sur la fièvre d'origine centrale (hyperthermie microbienne) que sur la fièvre d'origine centrale et périphérique (hyperthermie par la β -tétrahydronaphtylamine).

CHAPITRE IV

ESSAIS SUR LES ORGANES ISOLÉS

ESSAIS SUR LES ORGANES ISOLÉS

L'action du verbénaloside a été étudiée sur l'intestin isolé du Lapin, l'utérus du Cobaye et l'œil de Grenouille énucléé.

Appareillage. — L'appareil utilisé est le même pour l'intestin du Lapin et pour l'utérus du Cobaye. Il se compose d'un thermostat chauffé au gaz pourvu d'un régulateur dans lequel plongent deux éprouvettes jaugées de 75 cm³. Celles-ci sont remplies de liquide de TYRODE, fraîchement préparé, elles doivent contenir les fragments d'organes isolés. A leur partie inférieure, des robinets permettent de les mettre en communication avec un réservoir de TYRODE placé également dans le thermostat. Un siphon permet de vider les éprouvettes après chaque expérience et de laver l'organe avant l'essai suivant. La température du thermostat est réglée à 38° et contrôlée par un thermomètre fixé dans le bain.

Par un tube de verre, effilé et recourbé en crochet placé dans l'éprouvette arrive un courant d'air, bulle à bulle, qui oxygène le liquide. Le fragment d'organe choisi est fixé par sa partie inférieure au crochet du tube et la partie supérieure est liée à un fil attaché à un levier léger équilibré par un petit poids. A l'aide d'un style les mouvements sont inscrits verticalement sur un cylindre enregistreur recouverts d'un papier enfumé.

Intestin du Lapin. — Le lapin, à jeun, est saigné par section des carotides. Le ventre ouvert sur la ligne médiane,

on prélève dans la région duodénale entre 2 pinces un segment d'environ dix cm. d'intestin. Après avoir été vidé de son contenu, le fragment est placé dans du TYRODE chauffé à 38°. Un fragment de 2 à 3 cm. est fixé d'une part par une serre fine (on rapproche les parois intestinales pour supprimer la lumière interne) au tube de verre amenant l'air,

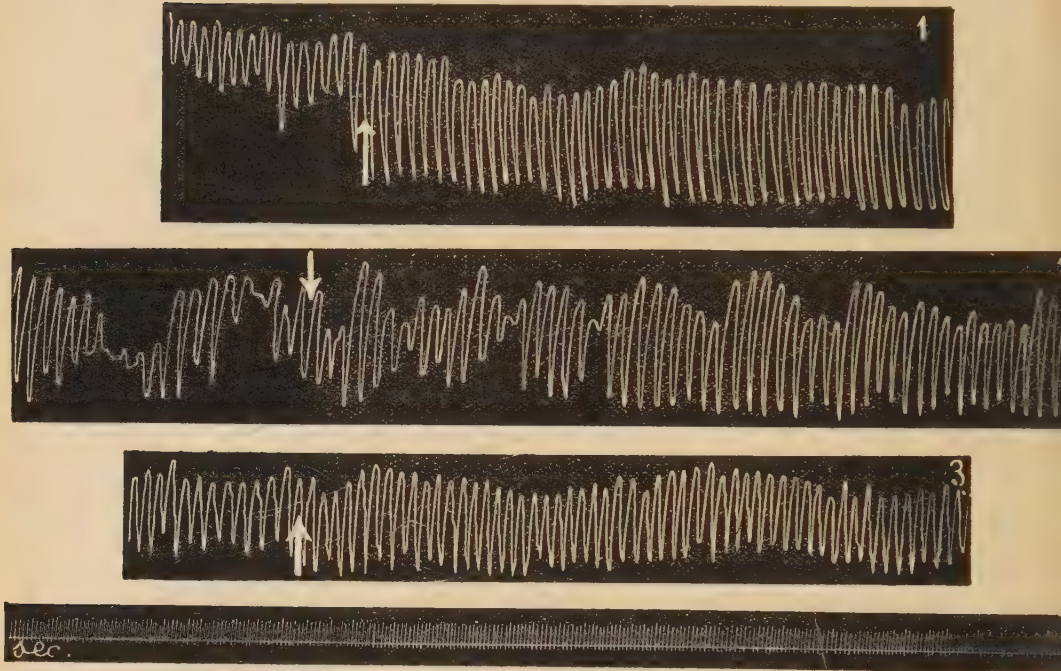


FIG. 17. — *Action du verbénaloside sur les mouvements de l'intestin isolé du Lapin*

l'autre extrémité pincée par une autre serre fine est attachée au levier inscripteur du myographe.

J'indique une seule expérience pour l'intestin de Lapin :

v. fig. : 17 :

En 1 — addition de 0 g., 05 de verbénaloside (♣).

En 2 — addition de 0 g., 02 de verbénaloside (♠).

Dans les deux cas il y a une augmentation de l'amplitude des mouvements intestinaux.

En 3 — une addition de 0 g., 05 de glucose (†) n'entraîne aucune modification de l'amplitude, donc l'action du verbénaloside n'est pas due à la partie sucrée de la molécule.

Utérus du Cobaye. — Le cobaye est saigné par section du cou. La paroi abdominale ouverte sur la ligne médiane et les intestins écartés, on aperçoit l'utérus. Les cornes utérines sont séparées, un fil passé sous l'utérus et noué quelque millimètres au-dessus du point de réunion des deux cornes, un deuxième fil est serré sur l'extrémité de la corne voisine de la trompe, deux coups de ciseaux en dehors des ligatures libèrent la corne. Le fil de la partie inférieure est attaché au tube de verre amenant l'air, tandis qu'un second fil fixé sur l'extrémité de la corne est lié au levier porteur du style inscripteur.

Après un repos d'une demi-heure, les cornes utérines placées dans les éprouvettes remplies de TYRODE ne sont plus contracturées et l'essai peut commencer. (*).

A. HOLSTE [8] a également essayé l'action du verbénaloside sur l'utérus de Cobaye *in toto*.

Dans son premier mémoire (1918) il rapporte cinq expériences, les trois premières faites avec un produit impur (*rohglycosid*), la quatrième avec des cristaux jaunâtres (*Gelblich gefärbte kristalle*), la cinquième avec des cristaux incolores (*farblose kristalle*).

De ces expériences la première a duré 33 heures 25, la deuxième 8 heures 45, la troisième 7 heures 18, la quatrième 7 heures, la cinquième 9 heures 55.

Il s'agissait d'utérus de femelles gravides ou pubères,

(*) Pour ces expériences délicates sur l'utérus, MM. E. A. et M. CHOAY ont mis aimablement à ma disposition les ressources de leur laboratoire. Je suis heureux de les remercier.

les impubères ayant donné de moins bons résultats. L'organe était placé en entier dans l'éprouvette du thermostat ; au liquide de RINGER, on ajoutait des doses variant entre 0 gr., 005 et 0 g., 05.

A. HOLSTE conclut ainsi : « La verbénaline influence
« donc le muscle utérin dans le sens d'un renforcement des
« contractions en augmentant les mouvements spontanés
« et en élevant le tonus de l'ensemble de l'organe... Ces
« phénomènes ne sont pas conditionnés par les impuretés
« du glucoside brut ainsi que le démontre le résultat positif
« obtenu avec le produit chimiquement pur. Il ne faut
« que la moitié de la dose (5 mg.) de ce dernier contre
« un centigramme de glucoside brut pour obtenir le ma-
« ximum des contractions ».

Dans son mémoire de 1923, HOLSTE rappelle l'influence du verbénaloside sur l'utérus de Cobaye puerpéral : « Son
« action, dit-il, est essentiellement périphérique ; ce gluco-
« side, par suite de ses propriétés pharmacologiques, est
« à classer au voisinage de l'ergot de seigle et de la teno-
« sine (*) [9].

Dans son mémoire de 1924, [10] il signale à nouveau l'action tonique sûre, mais faible sur l'utérus isolé mais indique que son emploi clinique n'est pas satisfaisant.

Mes expériences ont utilisé, comme on le pratique actuellement les cornes utérines, et, dans le cas d'un utérus gravide, un fragment salpingien et un fragment de corps utérin.

Il a été fait vingt-quatre expériences : seize sur les cornes d'utérus impubères, quatre sur des cornes d'utérus pubères ayant porté, deux sur des fragments d'utérus gravide, deux sur des cornes d'utérus sénile.

Les utérus impubères provenaient de femelles vierges

(*) La tenosine est la solution aqueuse des amines synthétiques de l'ergot de seigle (paraoxyphényléthylamine : *tyramine* et β . imidazoléthylamine ; *histamine*).

infantiles maintenues éloignées des mâles dès leur plus jeune âge.

Le verbénaloside employé a toujours été un produit très pur recristallisé cinq fois.

Les expériences d'A. SIMONART [19] ont montré qu'il fallait avoir soin de ne pas modifier la concentration du liquide nutritif :

a) par dilution en ajoutant la solution du corps à essayer,

b) par évaporation en prolongeant trop longtemps les expériences, ces simples modifications pouvant entraîner des contractions spontanées capables d'induire en erreur l'expérimentateur.

Pour éviter cela, les additions de solutions de verbénaloside ont été faites en solutions concentrées, par dixièmes de cm³. ou au maximum d'un cm³. pour un volume total contenu dans l'éprouvette de 75 cm³. De plus, les expériences n'ont jamais excédé sept heures (*).

Une corne isolée d'utérus de Cobaye infantile mise en expérience donne, la période de contracture initiale terminée, un tracé sur lequel on constate généralement (*v. fig. : 18*) d'abord une période de calme, puis de faibles contractions apparaissent ; à intervalles réguliers une élévation de la courbe se produit, d'abord faible, elle croît rapidement pour atteindre le maximum de course du style. Ce maximum peut se maintenir en plateau un temps variable allant de quelques secondes au début pour atteindre quatre minutes par la suite. Entre ces grandes oscillations s'installent des mouvements simples et réguliers allant de deux à quatre cm. de hauteur. Vers la fin de l'expérience, les grandes contractions persistent toujours à intervalles réguliers, mais le style ne descend plus aussi bas, la corne reste contracturée dans un demi-tétanos.

(*) — Certains auteurs ont prolongé leurs expériences 48 heures et davantage.

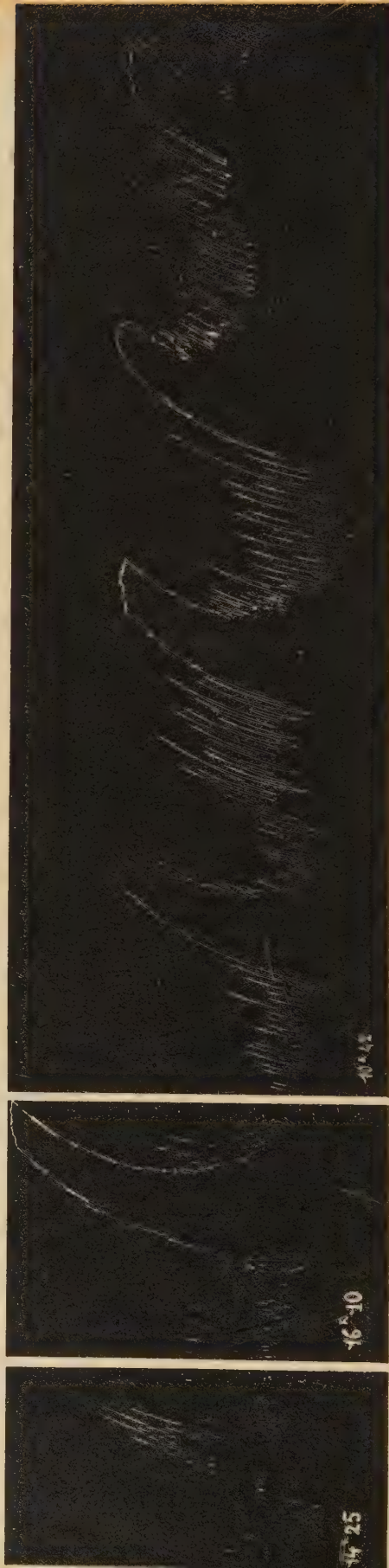


FIG. 18. — Tracé normal d'une corne isolée d'utérus de Cobaye impubère.

La phase favorable pour l'expérimentateur est évidem-



FIG. 49. — *Action du verbénalose sur l'utérus de Cobaye impubère.*

En V, addition de 5 centigrammes de verbénalose. En H, addition d'1/100^e d'unité internationale d'hypophyse.

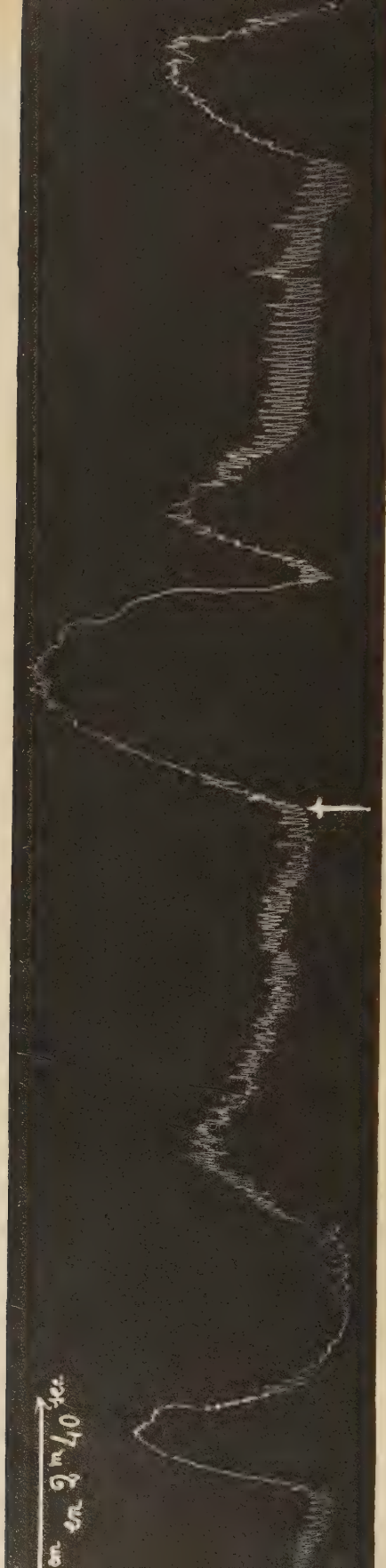


FIG. 20. — Action du verbénaloside sur l'utérus de Cobaye impubère.
([^]) : Addition d'un centigramme de verbénaloside.

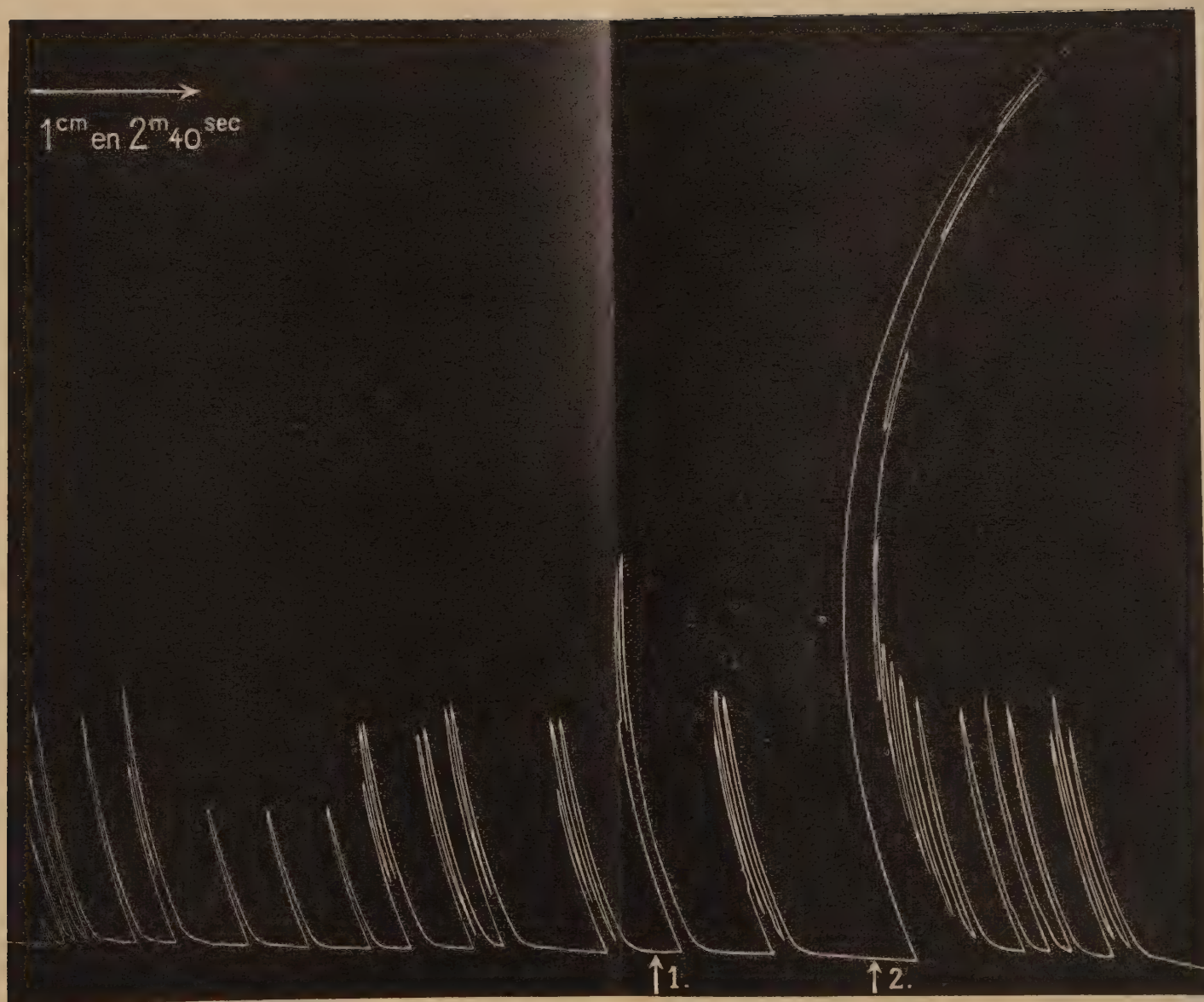


FIG 21. — *Action du verbénaloside sur l'utérus de Cobaye gravide (presque à terme)*

En 1 à 18 h., addition de 2 cg. de verbénaloside.
 En 2 à 18 h., 10, addition de 4 cg. de verbénaloside.

ment celle des contractions intermédiaires d'amplitude régulière.

Si, sur un utérus semblable, on fait agir du verbénaloside à différents moments de l'expérience, on constate :

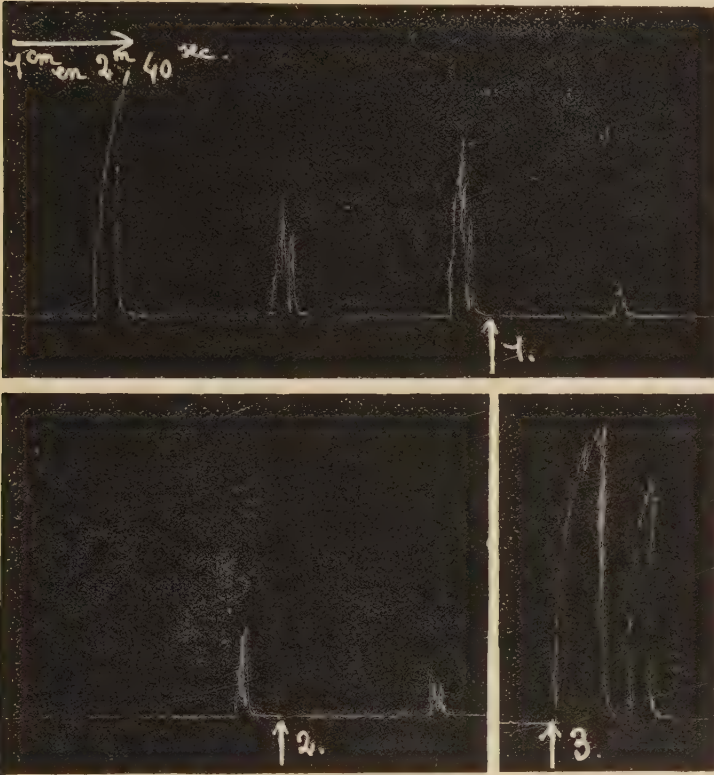


FIG. 22. — *Inactivité du verbénaloside sur la contraction de l'utérus de Cobaye sénile.*

En 1, à 14 h. 50, addition de 5 cg. de verbénaloside.

En 2, à 15 h. 10, addition de 10 cg. de verbénaloside.

En 3, à 15 h. 27, addition de post-hypophyse ($1/50^e$ d'unité internationale).

1° L'addition du produit avant que les contractions spontanées se produisent n'entraîne pas l'apparition de ces contractions (*v. fig. : 19*), au contraire l'addition de solution de post-hypophyse amène une réponse immédiate.

2° Une fois les contractions apparues, l'addition du verbenalosite à différentes périodes, soit entre deux contractions, soit sitôt avant, soit sitôt après une contraction, ne modifie pas la périodicité de ces contractions (*v. fig. : 19*).

3° S'il y a une action celle-ci se fait uniquement en renforçant ces contractions en augmentant leur amplitude (*v. fig. : 19 et 20*).

Cette action existe mais est assez irrégulière et peu accentuée sur l'utérus impubère et pubère.

Elle est beaucoup plus marquée sur l'utérus gravide (*v. fig. : 21*).

Enfin sur la corne d'un utérus sénile la solution de verbenalosite n'a pas d'action ; il est à noter que, sur un tel organe, l'action de la post-hypophyse, même pour des doses considérables, (un cinquantième d'unité internationale) est peu marquée (*v. fig. : 22*).

Œil énucléé de Grenouille. — Jeanne LÉVY et René HAZARD [11] ont utilisé l'œil de Grenouille privé de ses connexions nerveuses pour l'étude des substances mydriatiques ou myotiques.

On mesure la surface elliptique de la pupille d'un œil avant et après addition du produit à essayer, l'autre œil servant de témoin.

On décapite la grenouille. A l'aide de ciseaux on incise latéralement l'orbite, avec une pince on saisit la peau de la paupière et à petits coups de ciseaux on dégage l'œil de toutes les membranes accessoires. L'œil qui ne doit avoir subi aucune lésion est placé dans un verre de montre contenant du liquide de RINGER. On opère de même pour l'autre œil. Les deux yeux sont exposés à une lumière assez forte pour provoquer un certain degré de myosis, puis on les place à l'abri de la lumière directe et on les maintient à la même intensité lumineuse jusqu'à la fin des déterminations.

Après un repos de quinze minutes, les yeux sont sortis du

d'une loupe binoculaire. On obtient ainsi les deux diamètres L longitudinal et l transversal la surface de l'ellipse pupillaire est donnée par la formule

$$S = \frac{(L \times l)\pi}{4}$$

On détermine la surface normale des deux yeux, puis on place l'œil témoin dans le liquide de RINGER, et l'œil servant à l'expérience dans la solution contenant le corps à essayer, cette solution est rendue isotonique par addition de chlorure de sodium. L'œil doit baigner complètement dans le liquide. Durant une heure environ, à intervalles réguliers, toutes les cinq à dix minutes, on mesure la surface des deux yeux.

Sept expériences ont été faites, la solution de verbénaloside employée était au dixième dans l'eau distillée. Dans aucun cas, il n'a été constaté d'action mydriatique ; dans quatre essais il y a eu un myosis plus ou moins marqué.

Voici les quatre expériences positives :

Expérience 1.			Expérience 2.		
Temps min.	Surface pupillaire		Temps min.	Surface pupillaire	
	œil témoin	œil en expérience		œil témoin	œil en expérience
	mm ² .			mm ² .	
0	1,57	1,77	0	1,77	1,767
5	1,57	1,77	5	1,77	1,76
10	1,57	1,77	10	Ringer	verbénaloside
15	Ringer	verbénaloside	20	1,77	1,76
20	1,57	1,57	30	1,77	1,57
30	1,57	1,76	40	1,77	1,76
40	1,02	1,76	50	1,77	1,76
50	1,02	2,20			

Expérience 3.			Expérience 4.		
Temps min.	Surface pupillaire		Temps min.	Surface pupillaire	
	œil témoin	œil en expérience		œil témoin	œil en expérience
	mm ² .			mm ² .	
0	3,43	4,12	0	4,31	7,55
5	3,77	4,12	10	4,31	7,55
10	3,77	4,12		Ringer	verbénaloside
20	3,77	3,53	20	4,31	5,88
30	3,77	4,12	30	4,31	4,71
40	3,77	4,12	40	4,31	4,71
50			50	2,95	4,31
			60	3,23	3,23
			70	3,23	3,23

L'expérience n° 4 doit être discutée. Les deux yeux ont eu un myosis marqué dû en partie à une modification de l'éclairage extérieur, mais alors que la surface pupillaire de l'œil témoin ne diminue qu'à la quarantième minute, celle de l'œil en expérience se rétrécit dès la dixième minute, instant de l'addition du produit. De plus, la surface du témoin passe seulement de 4 mm², 31 à 2 mm², 23, tandis que celle de l'œil en expérience varie de 7 mm², 55 à 3 mm², 23. Malgré l'influence perturbatrice extérieure, il semble que l'action myotique du verbénaloside se soit exercée.

CHAPITRE V

**ESSAIS SUR L'HÉMOLYSE
ET LA COAGULATION DU SANG**

VERBÉNALOSIDE ET HÉMOLYSE

A. HOLSTE [8] a indiqué que le verbénaloside n'a pas d'action hémolytique sur les globules rouges du Bœuf.

Les hématies de 5 cm³. de sang de Bœuf sont centrifugées et lavées à deux reprises avec une solution de chlorure de sodium, puis elles sont mises en suspension dans cent cm³. d'une solution saline (titre non indiqué). Dans chaque essai, quatre cm³. de ce liquide sont mélangés à un cm³. d'une solution de verbénaloside respectivement dosée à 1, 2, 3, 5, 7 et 10 p. 100. Dans aucun cas il ne se produit de l'hémolyse.

VERBÉNALOSIDE ET COAGULATION DU SANG

J'ai recherché l'action du verbénaloside sur la coagulation du sang chez le Chien avant et après l'injection à cet animal de 0 g., 50 d'hétéroside par kg.

A. — *Temps de coagulation.*

a) Technique des lames : temps observé jusqu'à ce que les gouttes de sang déposées sur des lames de verre ne se déforment plus,

avant l'injection : 7 minutes
deux heures après : 6 minutes
vingt-quatre heures après : 6 minutes.

b) Technique des tubes : du sang est recueilli dans des petits tubes de verre de 5 mm. de diamètre, le temps nécessaire pour que le tube puisse être retourné sans écoulement de sang est de :

avant l'injection : 6 minutes
deux heures après : 5 minutes
vingt-quatre heures après : 6 minutes.

c) A. HOLSTE [8] recherchant le temps de coagulation par la technique des tubes capillaires chez des lapins ayant reçu l'un de 2.300 g. : 0 g., 06, l'autre de 1.550 g. : 0 g., 02 de verbénaloside a constaté une action favorisante faible mais nette du verbénaloside sur la coagulation du sang.

B. — *Temps de saignement.*

Ce temps a été recherché par légère incision de l'oreille

d'un chien ayant reçu 0 g., 50 de verbénaloside par kg., avant et après l'injection.

L'oreille avait été épilée deux jours auparavant, puis lavée à l'eau savonneuse, à l'alcool et à l'éther. L'incision était effectuée de façon à être assez éloignée du réseau sanguin très apparent du pavillon, le sang étanché avec du papier buvard jusqu'à cessation de la petite hémorragie.

temps nécessaire avant l'injection : 5 minutes.

temps nécessaire 2 heures après l'injection : 3 minutes.

temps nécessaire 24 heures après l'injection : 4 minutes.

CONCLUSIONS. — Dans ces essais sur le temps de coagulation et le temps de saignement chez le Chien, avant et après l'injection de 0 g., 50 de verbénaloside par kg., je n'ai pas obtenu de modifications appréciables de ces phénomènes.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Au cours de ces essais, trois effets du verbénaloside ont été mis en évidence : faible excitation du système parasympathique, influence antithermique, excitation de la fibre lisse de l'intestin et de l'utérus isolés. Par contre ce glucoside ne manifeste pas d'action sur l'hémolyse ni sur la coagulation du sang, pas plus que sur la glycémie et l'urémie. Il est peu toxique. Il s'élimine par l'urine intégralement et en nature.

ACTION PARASYMPATHOMIMÉTIQUE. Sur le Chien chloralósé, on observe après injection de ce corps :

sur l'appareil cardio-vasculaire, a) une augmentation d'amplitude et un très léger ralentissement des mouvements cardiaques, b) un abaissement de la pression artérielle, c) de la vaso-dilatation rénale ;

sur la respiration, une augmentation d'amplitude et un très léger ralentissement du rythme ;

sur l'intestin, une amplification et une régularisation des mouvements.

Sur l'œil énucléé de Grenouille, l'action du verbénaloside sur le sphincter pupillaire se caractérise par un léger myosis.

De plus, l'injection d'atropine fait disparaître l'abaissement produit par le verbénaloside sur la pression artérielle (cet abaissement doit donc être d'origine vagale). De même cet alcaloïde supprime l'effet amplificateur et régularisateur de l'hétéroside sur l'intestin *in situ*.

Cette donnée est appuyée par le fait que l'injection du verbénaloside au Chien augmente l'activité de l'acétylcholine, corps que l'on a tendance actuellement à considérer comme l'intermédiaire chimique normal du parasymphatique.

Par contre, on n'a pas trouvé d'action sensible sur la sécrétion salivaire.

ACTION ANTITHERMIQUE. — Le verbénaloside existe dans une drogue américaine : l'écorce de racines de *Cornus florida* L. dont les propriétés fébrifuges sont employées dans ce pays depuis très longtemps. J'ai recherché si les propriétés antithermiques de cette écorce pouvaient être attribuées à cet hétéroside. Des essais tentés sur l'hyperthermie d'origine centrale provoquée chez le Lapin par une culture microbienne tuée et sur l'hyperthermie à la fois d'origine centrale et périphérique due à la β -tétrahydro-naphtylamine sont favorables à cette hypothèse. Comme la plupart des antithermiques, le verbénaloside n'agit pas sur la température normale du Lapin.

ACTION SUR L'INTESTIN ET L'UTÉRUS ISOLÉS. — A propos de l'action sur le parasymphatique, différents effets du verbénaloside sur la fibre lisse ont été examinés. Son activité a été cherchée également sur l'intestin du Lapin et l'utérus du Cobaye isolés.

Sur l'intestin isolé du Lapin, on obtient une augmentation d'amplitude des mouvements. Cette action n'est pas due à la partie sucrée de la molécule, car une contre-épreuve faite avec la quantité de glucose contenue dans l'hétéroside n'entraîne aucune modification de la motricité intestinale.

Sur l'utérus,

a) l'addition du produit avant que les contractions spontanées se produisent n'entraîne pas l'apparition de ces con-

tractions ; ajouté au liquide baignant la corne utérine, soit sitôt avant, soit sitôt après une contraction, il ne modifie pas la périodicité de ces mouvements ;

b) s'il y a une action, celle-ci se fait uniquement en renforçant ces contractions, en augmentant leur amplitude. Cette action existe mais est assez irrégulière et peu accentuée sur l'utérus impubère et pubère. Elle est beaucoup plus marquée sur l'utérus gravide. Elle n'existe pas sur l'organe sénile.

LE VERBÉNALOSIDE EST PEU TOXIQUE. — Ce fait découle d'expériences effectuées sur des moisissures et sur des animaux.

Le *Sterigmatocystis nigra* v. TGH, cultivé sur des solutions nutritives acides (liquide de RAULIN dans lequel le saccharose est remplacé par un même poids de verbénaloside), pousse, dédoublant l'hétéroside en glucose et verbénalol. Il consomme le glucose, le verbénalol reste en solution ou se fixe sur le mycelium. Bien que peu toxique, cette aglucone freine la culture, car celle-ci pèse le tiers du mycelium se développant sur liquide de RAULIN avec saccharose. Ce poids reste d'ailleurs le même quand on augmente la quantité de verbénaloside (saccharose remplacé par du verbénaloside donnant par hydrolyse autant de glucose que le saccharose fournit de sucre interverti).

Le *Sterigmatocystis nigra* v. TGH cultivé sur une solution nutritive non acide (liquide de LUTZ et GUÉGUEN dans lequel le saccharose est remplacé par un même poids de verbénaloside) pousse beaucoup plus lentement que dans les expériences précédentes. L'hydrolyse du verbénaloside n'étant plus favorisée par l'acidité du milieu, ne peut se faire que lorsque le tissu vivant est assez abondant pour fournir de l'émulsine d'où le développement moins rapide de la moisissure.

Des essais de toxicité sur la Grenouille et le Cobaye ont été réalisés avec ce corps par A. HOLSTE et L. BOURDIER.

Sur le Lapin, des injections sous-cutanées de 0 gr., 50 par kg. ne produisent aucune manifestation toxique.

Quarante souris blanches reçoivent une solution aqueuse de verbénaloside par injection intraveineuse : de 1 g., 17 à 7 g., 14 au kg. toutes survivent ; de 7 g., 50 à 10 g., 50 p. 100 meurent ; au-dessus de 10 g. au kg. toutes succombent.

Sur le sang, le verbénaloside n'est pas hémolysant et ne modifie pas sensiblement la durée de la coagulation.

Chez le Chien, le verbénaloside n'a pas d'action sur l'urémie ni sur la glycémie. Il disparaît du courant circulatoire en moins de trois heures. Il s'élimine intégralement et *en nature* par l'urine.

Vu et approuvé :

Paris, le 23 juillet 1937

LE DOYEN DE LA FACULTÉ
DES SCIENCES

CH. MAURAIN

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE
DE PARIS

S. CHARLÉTY

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

NOTA. — 1° Les numéros de la colonne de gauche sont placés entre crochets dans le texte à côté des mémoires cités,

2° Les chiffres de la colonne de droite renvoient aux pages du texte où se trouve mentionné le travail référé.

3° Le numéro de la page du mémoire correspond au commencement de l'article.

N°	Pages :
1. BAUDOUIN A. et LEWIN J. — Une nouvelle méthode de dosage de petites quantités de sucre : applications au sang et autres humeurs de l'organisme. <i>Bull. Soc. Chim. biol.</i> 1927, 9, 280.....	43
2. BERTRAND G. — Sur le dosage des sucres réducteurs <i>Bull. Soc. Chim.</i> , 1906, 35, 1285.....	45
3. BOURDIER L. — Recherche biochimique des glucosides dans le plantain (aucubine) et dans la verveine (verbénaline). Etude d'un glucoside nouveau, la verbénaline. <i>Thèse Doct. Univ. (Pharm.)</i> 1908, Levé, Paris.....	5-20
4. BRUNSTEIN A. — Ueber Spaltungen von glycosiden durch Schimmelpilze. <i>Beih. Z. bot. Centralbl.</i> , 1901, 10, 1.	15
4 BIS. CHEYMOL J. — Le verbénaloside. Etude chimique et physiologique. <i>Thèse Doct. ès-Sc.</i> 1937, Clerc, Saint-Amand	14-49-53
5. FREY A. G. — On some constituents of <i>Cornus florida</i> <i>Amer. Journ. Pharm.</i> , 1879, 51, 390.....	53
6. GEIGER Ph. L. — Einige Versuche mit der Wurzebrinde Von <i>Cornus florida</i> , besonders zur Darstellung eines angeblichen organischen alkalis, <i>Cornin. Ann. Pharm.</i> , 1835, 14, 206.....	53
7. HÉRISSEY H. et LEBAS C. — Utilisation de l'aucubine par l' <i>Aspergillus niger</i> V. TGH. <i>Journ. Pharm. et Chim.</i> 1911, 3, 521.....	9-15

N ^o	Pages :
8. HOLSTE A. — Das verbénalin. <i>Zteschrift für experi- mentelle Pathologie u Therapie</i> . 1918, 19, 483.....	5-19 32-67-81-82
9. HOLSTE A. — Untersuchungen am überlebenden Uterus. I Mitteilung Zur Physiologie der Uterus bewe- gung. <i>Arch. für exp. Path. und Pharmak.</i> , 1923, 96, 1...	68
10. HOLSTE A. — Untersuchungen am überlebenden Uterus II. Mitteilung : Der Uterus als Testobjekt. <i>Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.</i> , 1924, 101, 26.....	68
11. LÉVY J. et HAZARD R. — Action de quelques my- driatiques sur l'œil énucléé de Grenouille. <i>Arch. Intern. Pharm. et Thérap.</i> , 1929, 36, 26.....	74
12. LUTZ L. et GUÉGUEN R. — De l'unification des mé- thodes de culture pour la détermination des Mucédinées et des Levures. <i>Bull. Sc. Pharm.</i> , 1900, 1, 475.....	13
13. MILLER E. R. — Cornin : A glucosid from « <i>Cornus florida L.</i> ». <i>Journ. Amer. Pharmaceut. Assoc.</i> , 1928, 17, 745.....	53
14. PHARMACOPOE DER BEREINIGTEN STAATEN VON NOR- DAMERIKA, <i>Leipzig</i> 1844, 14.....	53
15. PHARMACOPOEIA OF THE UNITED STATES. fifth revi- sion, <i>Philadelphia</i> , 1873, 28.....	53
16. PHARMACOPOEIA OF THE UNITED STATES. Sixth decen- nial revision, <i>New-York</i> . 1882, 87.....	53
17. PURIEWITSCH K. — Sur la destruction de l'amyg- daline et de l'hélicine par les moisissures. <i>C. R. Soc. biol.</i> , 1897, 4, 686.....	15
18. PURIEWITSCH K. — Ueber die Spaltung der Glyco- side durch die Schimmelpilze. <i>Ber. d. d. Botan. Gesellech.</i> 1898, 16, 368.....	15
19. SIMONART A. — La contracture initiale de l'utérus de cobaye in vitro. <i>Arch. Int. Pharm. et Thérap.</i> , 1926, 32, 130.....	69

TABLE DES MATIÈRES

	Pages :
Introduction	5
CHAPITRE I. — Action sur les moisissures.....	9
CHAPITRE II. — Essais de toxicité : sur la <i>Grenouille</i>	19
sur le <i>Cobaye</i>	20
sur le <i>Lapin</i>	20
sur la <i>Souris blanche</i>	20
CHAPITRE III. — Etude pharmacodynamique.....	23
a) <i>sur le Chien</i>	25
action sur la respiration.....	25
action sur le cœur.....	26
action sur la pression artérielle.....	27
action sur le rein.....	33
action sur l'intestin.....	34
action sur la sécrétion salivaire.....	37
action renforçatrice sur l'acétylcholine....	39
action sur la glycémie et l'urémie.....	43
Elimination en nature par le rein.....	50
Extraction de l'urine.....	51
b) <i>sur le Lapin</i>	53
action sur la température normale.....	54
action sur l'hyperthermie provoquée.....	56
CHAPITRE IV. — Essais sur les organes isolés.....	63
intestin du <i>Lapin</i>	65
utérus du <i>Cobaye</i>	67
œil de <i>Grenouille</i> énucléé	74
CHAPITRE V. — Essais sur l'hémolyse et la coagulation du sang	81
CHAPITRE VI. — Conclusions.....	85
Index bibliographique	91

1937. — Saint-Amand (Cher) — Imprimerie CLERC (S. à R. L.)
